Edilson Diógenes Pinheiro Júnior

**Experiência do serviço de hematologia do
hospital das clínicas da FMUSP com leucemia linfóide
aguda do adulto: avaliação clínica, laboratorial e dos
protocolos de tratamento**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Área de concentração: Hematologia

Orientadora: Prof. Dra Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso

SÃO PAULO
2007

1. Introduzir FICHA CATALOGRÁFICA

“Porque foi subindo como renovo perante ele e como raiz de uma terra seca; não tinha aparência nem formosura; olhamo-lo, mas nenhuma beleza havia que nos agradasse. Era desprezado e o mais rejeitado entre os homens; homem de dores e que sabe o que é padecer; e, como um de quem os homens escondem o rosto, era desprezado, e dele não fizemos caso. Certamente, ele tomou sobre si as nossas enfermidades e as nossas dores levou sobre si; e nós o reputávamos por aflito, ferido de Deus e oprimido. Mas ele foi transpassado pelas nossas transgressões e moído pelas nossas iniquidades; o castigo que nos traz a paz estava sobre ele, e pelas suas pisaduras fomos sarados”.

Isaías; cap 53, vs 2 a 5.

À Adriana; minha mulher, meu jardim, minha vida.

Aos meus pais; Edilson e Irian pelo amor incondicional, aos
meus irmãos; Ronald e Leonardo.

AGRADECIMENTOS

À Prof^ª. Dr^ª. Elvira Deolinda Rodrigues Pereira Velloso; pela paciência e compreensão nos momentos mais difíceis, orientação na realização deste trabalho e, simplesmente, pela sua amizade,

À Prof^ª. Dr^ª. Beatriz Beitler; pelo ensino e apoio neste trabalho,

Ao Dr. Luis Fernando Praccia; que através do seu altruísmo ajudou a compor este trabalho,

À Terezinha; uma irmã que encontrei pelo caminho,

Aos Irmãos Ronaldo e Jussara, Livia e Roberto presentes nos momentos de dificuldade,

Aos amigos Dálvaro e Héberton, companheiros de quem não vou esquecer,

Aos queridos residentes e companheiros de luta do hospital A. C. Camargo; Milton, Ana Carolina, Carolina Matias, Samantha, Tatiana, Nirvana, José Fernando, Adriana, Klécio, Rodrigo, Duílio, Carlos Frederico, Thiago, Alencar, Lásaro, Tadeu, Andréa, Solange, Mariângela, Daniel, Marcelo, Olavo, Aldo, Marcelo Cruz, Wladimir, Ulysses, Celso,

Aos colegas hematologistas Ulysses Amigo e Guilherme Fonseca, a quem tive o privilégio de conviver,

Aos profissionais que compõem o arquivo do hospital das clínicas da universidade de São Paulo; em especial, Sandra e Clarice,

Ao Prof. Dr. Dalton Chamone; por ter permitido a realização do trabalho,

Aos pacientes; para que nunca esqueçamos de que o cuidar vem em primeiro lugar.

RESUMO

Experiência do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da FMUSP com Leucemia Linfóide Aguda do adulto: avaliação clínica, laboratorial e dos protocolos de tratamento quimioterápicos.

A leucemia linfóide aguda nos adultos apresenta prognóstico reservado. Os objetivos deste estudo são descrição e análise de parâmetros clínicos, laboratoriais e fatores prognósticos em 102 pacientes tratados com diferentes protocolos de quimioterapia no período de 1990 a 2005, no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Em estudo de coorte retrospectivo, com exclusão de LLA subtipo L3 (FAB) ou B-IV (EGIL), foram analisadas a taxa de remissão completa (RC), sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) para a população geral e para os dois principais protocolos de tratamento. A análise estatística foi feita pelo programa SPSS 10.0. Associação entre variáveis, fatores prognósticos e resposta foram observados através do teste χ^2 de Person. Curvas de SG e SLD foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças analisadas pelo teste de log-rank. A idade média foi de 30,6 anos (12 a 82 anos) e predominou o sexo masculino (55,9%). Ao diagnóstico, os achados clínicos foram: fadiga (58,2%), esplenomegalia (59,7%), hepatomegalia (54,6%), linfadenopatia (52,6), febre (38,8%), dor óssea (28,6%), sangramento (27,5%) e

cefaléia (15,3%). Envolvimento do sistema nervoso central (SNC) foi detectado em 11 (11,8%) pacientes, enquanto envolvimento testicular acometeu um paciente. O valor médio de hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram 8,5g/dl, 84.341/mm³ e 76.275/mm³, respectivamente. 98,7% dos pacientes apresentaram linfoblastos no sangue periférico. A classificação FAB foi igualmente observada entre os tipos L1 e L2. As LLA B e T foram observadas em 69,7% e 30,2%, respectivamente. O cariótipo foi realizado em 40 pacientes, e t (9;22) foi identificada em 20% (8/40) dos casos. Os pacientes foram tratados com quatro diferentes protocolos: BFM 86 modificado (BFM 86M) em 47,15% (48/102), Linker *et al* em 39,2% (40/102), Lister *et al* em 5,9% (6/102) e CHOP em 7,8% (8/102). Na análise para a população geral, na fase de indução, 70,6% (65/92) dos pacientes entraram em RC. Idade inferior a 18 anos e ausência de infiltração de SNC foram fatores preditores positivos de resposta em análise multivariada (p=0,03). Com mediana de seguimento de 49 meses, observamos taxa de 30,5% e 27% para SG e SLD em 4 anos. Ausência de sangramento e hepatomegalia, ao diagnóstico, e idade < 35 anos estiveram associados à maior SG através de análise multivariada (p=0,01). Os dois protocolos com maior número de pacientes, apresentaram distribuição semelhante de parâmetros clínicos e laboratoriais, a exceção da variável FAB. RC foi obtida em 76,7% e 63,9% dos pacientes tratados respectivamente com os protocolos BFM 86M e Linker (p=0,21). A SG foi de 49,5% com o

BFM 86M em 4 anos Vs 16% com o protocolo Linker ($p=0,004$). Observou-se que o protocolo BFM86M teve melhor SG para pacientes com idade <35 anos ($p=0,01$), sem sangramento e hepatomegalia ao diagnóstico ($p=0,03$ e $p=0,01$) e sem leucocitose ($B < 30.000\text{mm}^3$ e $T < 100.000\text{mm}$) ($p=0,04$); enquanto que pacientes com LLA T tratados com o protocolo Linker apresentaram SG inferior ($p=0,05$). A diferença de SLD entre os dois protocolos não foi significativa ($p=0,58$), entretanto na faixa etária entre 21-35 anos, o protocolo BFM se mostrou superior ($p=0,03$). Verificamos que o BFM 86M é superior ao Linker *et al*, sendo um bom protocolo para tratamento de LLA em pacientes adolescentes e adultos jovens sem fatores de risco.

Descritores: Leucemia linfocítica aguda / quimioterapia, adulto, leucemia linfocítica aguda / terapia, prognóstico, indução de remissão, sobrevida

SUMMARY

Experience from the department of hematology of the FMUSP with acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical, laboratory and treatment protocols analysis.

Acute lymphoblastic leukemia in adults has a poor outcome. The aim of this study is to describe and evaluate clinical, laboratory and prognostic factors in 102 patients treated with different protocols of chemotherapy from 1990 to 2005. Adult ALL subtype L3 (FAB) or B-IV (EGIL) was excluded. We evaluated complete remission (CR), overall survival (OS) and disease free survival (DFS) rates for the whole population and for the two principal treatment protocols. This retrospective cohort was done in hematology department of the FMUSP. Statistical analysis was done by SPSS 10.0. The association of features and prognosis was assessed by Person's chi-square. OS and DFS curves were constructed by Kaplan-Meier method and the differences were calculated by the log-rank test. Mean age was 30,6 (12 to 82) years and 55,9% was male. Clinical findings, at diagnosis, were fatigue (58,2%), splenomegaly (59,7%), hepatomegaly (54,6%), lymphadenopathy (52,6%), fever (38,8%), bone pain (28,6%), bleeding (27,5%) and headache (15,3%). Involvement of central nervous system (CNS) was detected in 11 (11,8%) patients and testicular involvement was observed in one patient. Mean blood values were 8,5g/dl, $84.341/\text{mm}^3$ and $76.275/\text{mm}^3$ for hemoglobin, leucocytes and platelets respectively. 98,7% of the patients presented with lymphoblasts in peripheral blood. FAB classification was equally observed between L1 and L2. B and T ALL was noted in

69,7% and 30,2% respectively. Karyotype analysis was performed in 40 cases, where Philadelphia chromosome (ph) was identified in 20% (8/40) of them. Patients were treated with four different protocols: BFM 86 modified (BFM 86M) in 47,1% (48/102), Linker *et al* in 39,2% (40/102), Lister *et al* in 5,9% (6/102) and CHOP in 7,8% (8/102) of the patients. In the judgment for the entire population, in induction treatment, 70,6% (65/92) of the patients had CR. Age below 18 years and no infiltration in CNS were positive factors for CR in multivariate analyses ($p=0,03$). In a median follow up of 49 months, we have observed a 4 years OS and DFS of 30,5% and 27% respectively. No bleeding and hepatomegaly, at diagnosis, and age less than 35 years were factors associated a better OS in multivariate analyses ($p=0,01$). Protocols with highest number of patients (BFM and Linker) showed the same distribution of clinical and laboratory factors; exception FAB classification. CR were seen in 76,7% and 63,9% of the patients treated with BFM 86M and Linker respectively. ($p=0,21$). OS was 49,5% with BFM protocol in 4 years Vs 16% with Linker ($p=0,004$). We observed a better OS for patients with age below 35 years ($p=0,01$), no bleeding and no hepatomegaly at diagnosis ($p=0,03$; $p=0,01$) and no leucocytosis ($B < 30000/mm^3$ and $T < 100000/mm^3$) treated with BFM 86M; however ALL - T treated with Linker protocols had inferior OS ($p=0,05$). DFS between protocols wasn't significant ($p=0,58$), but with age between 21 and 35 years BFM was better ($p=0,03$). We conclude that BFM 86M is superior than Linker *et al* and it is a good treatment for childhood / young adults without risk factors.

Descritores: Acute lymphocytic leukemia / drug therapy, adult, Acute lymphocytic leukemia / therapy, prognosis, remission induction, survivorship (public health)

LISTA DE ABREVIATURAS

BFM 86M	Estudo multicêntrico conduzido pelo grupo Berlin – Frankfurt – Munique/ 1986 – modificado
CALGB	Grupo americano para o estudo doenças neoplásicas
EGIL	Grupo europeu para caracterização imunológica das leucemias agudas
FAB	Grupo cooperativo francês, americano e britânico
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por imunofluorescência
GIMEMA	Grupo italiano para o estudo doenças neoplásicas
GMALL	Grupo de estudo multicêntrico alemão para LLA do adulto
HOVON	Grupo cooperativo belga - alemão de onco-hematologia
IT	Intratecal
LALA	Grupo francês para o estudo LLA adulto
Linker et al	Estudo multicêntrico conduzido pelas universidades da Califórnia(São Francisco), Stanford.
Lister et al	Estudo realizado no hospital São Bartolomeu, Londres
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LLC	Leucemia Linfóide Crônica
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
MD ANDERSON	Grupo americano para o estudo doenças neoplásicas
MDR	Doença residual mínima
MO	Medula óssea
MPO	Mieloperoxidase
MTX	Metotrexato
OMS	Organização mundial da saúde
OPAL/HEAVD	Ensaio clínico desenvolvido por americanos e britânicos - indução LLA adulto
PAS	Ácido schiff - periódico
PETHEMA	Grupo espanhol para o estudo doenças neoplásicas
ph	Cromossomo filadelfia
QT	QUIMIOTERAPIA
RC	Remissão completa
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase por tempo real
SBB	Sudan-black
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLE	Sobrevida livre de eventos
SNC	Sistema nervoso central
SP	Sangue periférico
TMO	Transplante autólogo de medula óssea
UKALL	Grupo inglês para o estudo LLA adulto
GBTLI	Grupo cooperativo brasileiro para o tratamento da LLA infância/adolescência

LISTA DE FIGURAS

Figura 1a	Anormalidades genéticas na LLA do adulto: Célula B	25
Figura 1b	Anormalidades genéticas na LLA do adulto: Célula	26
Figura 2	Distribuição dos achados mais comuns na avaliação citogenética	63
Figura 3	Taxa de sobrevida global em 4 anos para uma mediana de sobrevida de 19 meses e mediana de seguimento de 49 meses	69
Figura 4a	Taxa de sobrevida global de acordo com a faixa etária para população geral	70
Figura 4b	Taxa de sobrevida global dos pacientes que apresentavam ou não sangramento	71
Figura 4c	Taxa de sobrevida global nos pacientes com e sem hepatomegalia, ao diagnóstico.	72
Figura 4d	Sobrevida global dos pacientes que entram em remissão ou apresentam falha terapêutica	73
Figura 4e	Taxa de sobrevida global por protocolo	74
Figura 5	Sobrevida global nos pacientes que apresentavam alto e baixo risco	76
Figura 6	Taxa de sobrevida livre de doença para População geral	78
Figura 7	Taxa de sobrevida livre de doença em pacientes com e sem febre	78
Figura 8	Taxa de sobrevida global por faixa etária em pacientes tratados com BFM 86M	84
Figura 9a	Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem sangramento,	85
Figura 9b	Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem sangramento, tratados com o protocolo Linker	86
Figura 10	Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem hepatomegalia, tratados com o protocolo BFM 86M	87
Figura 11	Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem infiltração do SNC, tratados com o protocolo Linker	88
Figura 12	Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem leucocitose, tratados com o protocolo BFM 86M	89
Figura 13	Sobrevida livre de doença nos pacientes cuja faixa etária era de 21 a 35 anos	92
Figura 14	Sobrevida livre de doença nos pacientes do sexo feminino	92
Figura 15	Taxa de sobrevida livre de doença nos pacientes que se caracterizavam por ausência de hepatomegalia ao diagnóstico	93
Figura 16	Taxa de sobrevida livre de doença nos pacientes que se caracterizavam por ausência da expressão de antígenos mielóides	94
Figura 17	Taxa de sobrevida livre de doença nos pacientes que apresentavam fenótipo T	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Estimativa de Casos novos de leucemia aguda e crônica para o ano de 2008	19
Tabela 2	Incidência e diferenças biológicas da LLA na criança e no adulto	19
Tabela 3	Classificação FAB da Leucemia Linfóide Aguda	22
Tabela 4	Classificação Imunológica das Leucemias Agudas - Grupo EGIL	23
Tabela 5	Anormalidades Cromossômicas em LLA do Adulto	24
Tabela 6	Fatores prognósticos para SLD na LLA do adulto	28
Tabela 7	Resultados dos principais ensaios clínicos LLA do adulto por ordem cronológica de publicação	31
Tabela 8	Expressão de antígenos de superfície e anticorpos correspondentes	36
Tabela 9	Novas drogas para o tratamento da LLA do adulto	39
Tabela 10	Protocolo BFM 86 modificado	52
Tabela 11	Protocolo Linker <i>et al</i>	54
Tabela 12	Características clínicas dos 102 pacientes estudados com leucemia linfóide aguda	61
Tabela 13	Características do Tratamento	65
Tabela 14	Análise univariada da taxa de resposta terapêutica para a população geral	67
Tabela 15	Análise multivariada da taxa de resposta para a população geral	68
Tabela 16	Análise univariada da sobrevida global para a população geral	75
Tabela 17	Análise multivariada da sobrevida global - score de risco	77
Tabela 18	Frequência das variáveis clínicas e laboratoriais entre os protocolos de tratamento	79
Tabela 19	Comparação de aspectos do tratamento: resposta, taxa de recidiva e óbito entre os protocolos	81
Tabela 20	Taxa de resposta com análise de variáveis por protocolo	82
Tabela 21	Avaliação da sobrevida global com análise de variáveis por protocolo	90
Tabela 22	Avaliação da sobrevida livre de doença com variáveis estratificadas por protocolo	96

SUMÁRIO

Resumo

Summary

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

1. Introdução.....	16
1.1 Histórico.....	17
1.2 Epidemiologia.....	18
1.3 Achados Laboratoriais.....	21
1.4 Fatores prognósticos.....	26
1.5 Tratamento.....	28
1.5.1 Tratamento padrão.....	28
1.5.2 Novas drogas.....	33
1.5.3 Transplante de células tronco hematopoiéticas.....	40
1.5.4 Tratamento da LLA no Brasil.....	42
1.5.5 Tratamento da LLA no serviço de hematologia do HC-FMUSP.....	44
2. Objetivos.....	46
3. Pacientes e métodos.....	48
3.1 Pacientes.....	49
3.2 Métodos.....	49
3.2.1 Diagnóstico e avaliação da resposta (remissão), sobrevida global, e sobrevida livre de doença.....	49
3.2.2 Descrição dos protocolos.....	51
3.2.3 Variáveis clínicas analisadas.....	55
3.2.4 Variáveis laboratoriais analisadas.....	55
3.2.5 Variáveis relacionadas ao tratamento	57
3.3 Análise estatística.....	57
4. Resultados.....	59
4.1 Características da população geral.....	60

4.1.1 Características clínicas.....	60
4.1.2 Características laboratoriais.....	62
4.1.3 Características do tratamento.....	63
4.2 Avaliação da taxa de resposta para a população geral.....	65
4.2.1 Análise univariada.....	66
4.2.2 Análise multivariada.....	67
4.3 Avaliação da sobrevida global para a população geral.....	68
4.3.1 Análise univariada.....	68
4.3.2 Análise Multivariada.....	75
4.4 Avaliação da sobrevida livre de doença para a população geral.....	77
4.4.1 Análise univariada.....	77
4.5 Frequência das variáveis clínicas e laboratoriais entre os protocolos de tratamento.....	79
4.6 Comparação de aspectos do tratamento; resposta, taxa de recidiva e óbitos entre os protocolos.....	81
4.7 Avaliação da resposta com análise de variáveis por protocolo.....	82
4.8 Avaliação da sobrevida global com análise de variáveis por protocolo.....	83
4.9 Avaliação da sobrevida livre de doença com análise de variáveis por protocolo.....	91
5. Discussão.....	97
6. Conclusão.....	107
7. Anexos.....	110
8. Referências.....	129

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A primeira descrição detalhada de um paciente com leucemia aguda foi realizada por Velpeau em 1827. O paciente apresentava febre, fraqueza, crescimento do baço e presença de pedras na urina. Relatava que o sangue de seu paciente lembrava uma “sopa de aveia” e especulava que essa aparência devia-se aos glóbulos brancos¹. Porém, aproximadamente 20 anos mais tarde, a leucemia passava a ser reconhecida como entidade clínica através das publicações de dois brilhantes patologistas. John Bennett e Rudolf Virchow descreveram respectivamente o que, provavelmente, viriam a ser a leucemia mielóide aguda e a leucemia linfóide crônica². Foi com as futuras descrições de Virchow que a doença tanto ganhou a denominação de leucemia, designação grega para sangue branco, como também sofreu sua primeira distinção de acordo com o local de aparecimento, seja nos gânglios linfáticos ou no baço.

Em 1900, Naegeli, enfatizando os trabalhos de Ehrlich (1880) e desenvolvendo a idéia de Virchow, descreve o mieloblasto e o linfoblasto, consolidando a classificação das leucemias². Infelizmente os avanços terapêuticos da época e dos dias de hoje ainda não acompanham a evolução no diagnóstico da doença, fazendo com que esta mantenha sua alta taxa de mortalidade.

1.2 Epidemiologia e achados clínicos

A leucemia linfóide aguda (LLA) é definida pela presença de células malignas (linfoblastos) em mais que 20% do total de células nucleadas da medula óssea (classificação OMS). Ocorre mais comumente em crianças. Representa a neoplasia mais comum na infância e a leucemia mais freqüente na infância / adolescência. Em contraste, no adulto, é responsável por menos que 1% de todas as neoplasias, e por menos que 20% das leucemias nesta população. Apresenta um pico de incidência na infância, entre os 3 e 5 anos e outro, em adultos, acima dos 60 anos. A incidência da LLA, nos estados unidos (EEUU), no ano de 2006, foi de 3930 casos. Destes, 1300 pacientes tinham mais que 18 anos⁴⁹. Dados do instituto nacional do câncer (EEUU) da LLA do adulto mostram uma incidência de 1,5 e 0,8 casos por 100000 em brancos e negros americanos respectivamente. No Brasil não há dados específicos da incidência de LLA. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, foram estimados 9.540 casos novos de leucemia aguda e crônica no Brasil para o ano de 2008. Observamos uma maior incidência de casos (5,9 a 8,3 casos por 100.000 para homens e 4,7 a 6,2 para mulheres) na região sul do país e ainda nos estados de São Paulo, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Espírito Santo e Rio Grande do Norte⁵⁰(tabela 1).

Tabela 1 – Estimativa de Casos novos de leucemia aguda e crônica para o ano de 2008⁵⁰.

	População	Casos (número)	Taxa bruta/ 100.000 hab.
Brasil	186.770.562	9540	10,27
Sudeste	79.557.428	4640	11,94
São Paulo (Estado)	41.053.671	2530	12,56
São Paulo (Capital)	11.567.285	810	14,69

A LLA da infância, manifesta fatores prognósticos favoráveis e boa resposta ao tratamento, com uma taxa de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos de 80%^{3,4,5}. No adulto, porém, têm comportamento biológico diferente. Apresenta fatores prognósticos adversos e sua taxa de SLD em 5 anos, apesar da melhora nos últimos anos, permanece insatisfatória (30 a 45%)⁴ (tabela 2).

Tabela 2 - Incidência e diferenças biológicas da LLA na criança e no adulto⁶

	Crianças	Adultos
Pico de Incidência	5 anos	50 anos
Leucemias (%)	80 a 85%	15%
LLA T	10 a 15%	20 a 25%
LLA B (madura)	1 a 2%	3 a 5%
Cromossomos	Ph	3%
	MLL	30%
	TEL/AML 1	7%
	Hiperdiplóide	2%
		25%
		5%

As manifestações clínicas da doença estão diretamente relacionadas à proliferação das células leucêmicas, na medula óssea, refletindo a diminuição da produção de células progenitoras de outras séries, e à infiltração de outros órgãos.

Anemia, trombocitopenia e granulocitopenia estão associadas à fadiga, sangramento e febre. Esta, decorrente da doença de base, é um sinal freqüentemente encontrado, mas difícil de ser interpretado.

A presença de doença extra-medular é habitual. Desta forma, hepato-esplenomegalia e linfadenopatia estão entre os achados mais freqüentes do exame físico. É comum a doença produzir dor óssea e articular decorrentes da erosão provocada pela infiltração de blastos ⁷.

Sinais e sintomas como: cefaléia, náuseas e vômitos, letargia ou irritabilidade e rigidez de nuca devem levantar forte suspeita de infiltração do sistema nervoso central (SNC). Este achado é observado, ao diagnóstico, em cerca de 10% dos adultos. O envolvimento de nervos cranianos, bem como outros sinais e sintomas neurológicos devem ser investigados⁸.

O aumento indolor do volume testicular, que acomete 1% dos adultos, ou a presença de mastalgia pode sugerir infiltração leucêmica. A oligúria sugere nefropatia por deposição de cristais de ácido úrico ou síndrome de lise tumoral, uma vez que o envolvimento renal, por infiltração leucêmica, cursa de forma assintomática.

A síndrome da veia cava superior ocorre em alguns pacientes, em consequência da presença de massa mediastinal. Este achado é mais encontrado na LLA fenótipo T.

A leucoestase, mais comum na LMA, pode ser encontrada nos casos de hiperleucocitoses, tornando essencial a avaliação do fundo de olho.

1.3 Achados Laboratoriais

O diagnóstico dos pacientes portadores de LLA é realizado através da análise do sangue periférico, do aspirado de medula óssea, da identificação de marcadores imunológicos na superfície da célula leucêmica (imunofenotipagem) e da análise do cariótipo.

A análise do sangue periférico (SP) por microscopia óptica, em pacientes com suspeita clínica de LLA, pode mostrar blastos, caracterizados por células com alta relação núcleo-citoplasmática, núcleo com cromatina frouxa e nucléolo pouco evidente, além da ausência de grânulos citoplasmáticos⁹. Em outros casos, podem ser encontrados achados menos específicos como: pancitopenia com anemia normocrômica e normocítica associada à reticulocitopenia ou reação leucoeritroblástica em SP, associada ou não à eosinofilia¹⁰. De forma seqüencial, após coloração específica, a análise de aspirado medular mostra um aumento no número de células (acima de 20% do total de células nucleadas), com características blásticas, além de alguma variabilidade do tamanho celular e um marcante padrão de monotonia. A análise das reações citoquímicas com Sudan-black (SBB) e mieloperoxidase (MPO) deverão mostrar fraca coloração, onde menos que 3% dos blastos poderão ser positivos. Os linfoblastos apresentam também outras características tais como: coloração em bloco com PAS (ácido Schiff-periódico) e forte positividade com a fosfatase ácida (comum nos linfoblastos T). Na LLA L3 (FAB) os vacúolos citoplasmáticos, que contêm gordura, coram-se com “oil red”⁹.

Os critérios citomorfológicos e citoquímicos, acima descritos, seguem os preceitos da classificação FAB para leucemias agudas. Esta classificação permite dividir a leucemia linfóide aguda em 3 subtipos: L1, L2, L3⁹. Atualmente, a distinção

do subtipo L3 é importante, pois seu tratamento e prognóstico diferem dos outros subtipos¹¹. Pacientes com os subtipos L1 e L2 são tratados da mesma forma. (Tabela 3)

Tabela 3 – Classificação FAB da Leucemia Linfóide Aguda⁹

Morfologia	L1	L2	L3
Tamanho celular	Pequeno	Grande (heterogêneo)	Grande (homogêneo)
Cromatina	Homogênea	Variável	Homogênea
Contorno nuclear	Regular	Irregular (Identações)	Regular (ovalado)
Nucléolo	Não Visível	Presente (proeminente)	Presente (proeminente)
Citoplasma	Escasso	Abundante	Abundante
Basofilia	Discreta	Variável	Intensa
Vacuolização	Variável	Variável	Intensa

Com o surgimento da classificação e caracterização imunológica das leucemias agudas, a subdivisão da LLA proposta pela classificação FAB passou a ter menor importância e, assim, através da imunofenotipagem, os linfoblastos passaram a ter a confirmação da linhagem, e do seu grau de maturidade, seguindo-se a classificação EGIL¹². (Tabela 4)

Tabela 4 – Classificação Imunológica das Leucemias Agudas - Grupo EGIL

Linhagem B	Marcadores	Linhagem T	Marcadores
B-I (pró B)	CD 19+ e/ou CD79a+ e/ou cyCD22+	T-I (pró-T)	CD7+ cyCD3+
B-II (comum)	CD10+ cylg -	T-II (pré-T)	CD2+ e/ou CD5+ e / ou CD8+
B-III (pré B)	cylg + slg -	T-III (T cortical)	CD1a+
B-IV (B madura)	slg+	T-IV (T madura)	CD1a -, CD3m+

m- membrana, cy- citoplasma, lg = imunoglobulina, s- superfície

A citogenética tem sua importância no diagnóstico, pois atesta a clonalidade do processo. Não obstante, sua maior utilidade é determinar o prognóstico dos pacientes. As limitações associadas ao procedimento resultam no fato de que os linfoblastos não produzem boas metáfases e a maior parte das anormalidades não é detectada. Outros métodos complementares, como o FISH, RT-PCR e outros, tornam possível a identificação de alterações cromossômiais ou gênicas, não demonstradas pela citogenética. As vantagens e inconveniências de um método sobre o outro são conhecidas. Somente a análise do cariótipo (análise quantitativa) pode avaliar globalmente o genoma celular e direcionar investigação futura. Enquanto as técnicas moleculares, úteis na insuficiência de metáfases ou anormalidades submicroscópicas, detectam alterações específicas¹³. As alterações citogenéticas encontradas na LLA podem ser divididas em 3 grupos de risco, de acordo com o seu impacto prognóstico. Desta forma, em um extremo encontramos a t(9;22),

considerada de pior prognóstico e encontrada em 25 a 30% dos adultos, e em outro t(12p), de melhor prognóstico e encontrada em somente 2% dos adultos¹⁴. (tabela 5)

Tabela 5 – Anormalidades Cromossômicas em LLA do Adulto

Grupo de risco		Incidência (%)	Remissão completa contínua em 5 anos (%)	Sobrevida livre de doença em 3 anos (%)
Favorável	del(12p) ou t(12p)	4 a 5	76	-
	t(14q11-q13)	4 a 6	78	-
Intermediário	Normal	16 a 34	38	-
	+21	12 a 14	29	-
	del(9p) ou t(9p)	5 a 15	44	-
	hiperdiploidia	2 a 9	-	-
	del(6q)	2 a 6	-	47
	t(9;22)(q34;q11)	11 a 30	8	-
Adverso	+8	Raro	25	-
	t(4;11)(q21;q23)	3 a 7	15	-
	Hipodiploidia	4 a 9	-	11
	-7	Raro	15	20

A análise da genética molecular tem contribuído para o melhor entendimento da patogênese e prognóstico da LLA. A maior parte das alterações inclui expressão aberrante de proto-oncogenes (perda de função E2A, expressão do gene HOX), fusão de genes que produzem fatores de transcrição responsáveis pela leucemogênese (TEL-AML1) e fatores de transcrição alterados. Todas as alterações promovem a transformação leucêmica através da capacidade ilimitada de auto-replicação, subjugando o controle celular, bloqueando a diferenciação e inibindo a morte celular¹⁶. Destacamos abaixo as anormalidades genéticas e sua incidência na LLA de acordo com o fenótipo de células B imaturas ou T¹⁷. (Figura 1a e 1b)

Figura 1a – Anormalidades genéticas na LLA do adulto: Célula B

Figura 1b – Anormalidades genéticas na LLA do adulto: Célula T

1.4 Fatores prognósticos

Os fatores prognósticos na LLA são: idade, leucometria, imunofenotipagem, cariótipo (genética molecular) e resposta ao tratamento.

A idade continua a ser o principal parâmetro prognóstico, alguns estudos o relacionam como fator mais importante na sobrevida global.

Não parece haver consenso sobre o papel da infiltração extra-medular (testículo, SNC), ao diagnóstico, como fator prognóstico na LLA do adulto. Em crianças, a infiltração SNC, ao diagnóstico, parecer estar associada a menor sobrevida livre de eventos³⁵. Estudo dos grupos UKALLXII / ECOG E2993 mostram que o envolvimento do SNC ao diagnóstico; associado à elevada leucometria, fenótipo T e presença de massa mediastinal, está relacionado à menor SG em 5

anos⁴⁰. Autores do estudo enfatizam que é necessário um número maior de pacientes em outros ensaios clínicos para se considerar a infiltração SNC como fator prognóstico adverso independente. A infiltração testicular, mais comum em crianças, pode implicar em menor SLE, porém o tema é controverso^{51,52}.

Uma elevada leucometria está associada à maior taxa de recidiva, principalmente em SNC. Assim, pacientes com fenótipo B e mais que 30.000 leucócitos, ou fenótipo T e mais que 100.000 leucócitos, apresentam menor SLD¹⁸.

Subtipos imunológicos mais imaturos (LLA B-I, LLA T-I) apresentam prognóstico inferior em relação aos demais. A LLA B-I associa-se à alteração t(4;11), incomum no adulto e de prognóstico sombrio. De forma distinta, a LLA T-I normalmente acomete indivíduos de maior faixa etária, e está associada à maior nível de doença residual mínima (MDR) após tratamento de indução¹⁴

O cariótipo, estratificado em subgrupos quanto ao risco de recidiva, é ferramenta valiosa na escolha do tratamento mais apropriado.

A resposta ao tratamento, pode ser considerada o fator prognóstico mais importante, depois da idade, segundo estudos em crianças. Assim, remissão completa tardia, resposta insatisfatória ao uso de prednisona em altas doses (presença de blastos em SP após 1 semana de uso), e presença de MDR após tratamento de indução e/ou consolidação são fatores de prognóstico adverso¹⁹.
(tabela 6)

Tabela 6 – Fatores prognósticos para SLD na LLA do adulto¹⁴

Fator Prognóstico	Baixo risco	Alto risco
Idade	Adolescência	>35 anos, pior se >50
Leucócitos	< 30.000/mm ³	> 30.000/mm ³ Linhagem B >100.000/mm ³ Linhagem T
Citogenética/ Análise molecular	Normal? Hiperdiploide?	t(9;22) / BCR/ABL t(4;11)/ ALL1/ AF4
Tempo para obter remissão completa	< 4 semanas	> 4 semanas
Imunofenotipagem	-	LLA pró-B LLA pré/ pró-T LLA T madura?
Doença residual mínima	Negativa baixo nível *	Persistente / aumento altos níveis *

* Após tratamento de consolidação.

1.5 Tratamento

1.5.1 Tratamento Padrão

O tratamento da LLA é longo. Muito dos avanços terapêuticos obtidos no adulto, deve-se a estratégias de tratamento bem sucedidas na infância ^{20,21}.

Os princípios básicos para o tratamento da LLA do adulto incluem terapia de indução, múltiplas estratégias de consolidação, terapia de manutenção e tratamento profilático da invasão leucêmica no SNC^{22,23,24}.

Os medicamentos mais usados como terapia inicial ou indução são: vincristina, dexametasona e antracíclicos. A estes, podem ser acrescentados: asparaginase, ciclofosfamida e citarabina. A dexametasona é preferida à prednisona devido a sua maior citotoxicidade e maior penetração em SNC. Os antracíclicos melhoram a taxa de remissão completa e parecem aumentar a SLD. Dentre eles, a daunorrubicina

continua a ser a mais utilizada. As taxas de remissão completa (RC) alcançam 85 a 90% . Óbito precoce, na indução, é mais encontrado em pacientes com mais de 55 anos^{25,26} . O sucesso do tratamento da LLA criança, em parte, deve-se a melhor tolerância destas a altas doses de vincristina e asparaginase em relação aos adultos⁴².

O estudo 9511 do grupo CALGB sugere que uma redução de forma mais dramática e contínua nos níveis de asparagina nos linfoblastos poderia aumentar as taxas de SLD e SG. Desta forma, a forma “peguilada” da asparaginase (peg-asp), em relação à L- asparaginase derivada de *E. coli* ou *Erwinia carotovora*, utilizada na dose de 2000 U/m² nos dias 1, 5 (indução), 15 e 43 (intensificação), produziria menos toxicidade com menor efeito imunogênico e melhora no seguimento dos pacientes⁵³. Douer D. *et al*/ utilizando uma única dose intravenosa de peg-asp (2000 U/m²) em 25 adultos (<55 anos) submetidos ao protocolo BFM, observou semelhante eficácia e baixo risco quando comparado a múltiplas doses de *E. coli* asparaginase⁵⁴.

A utilização de fatores estimuladores de granulócitos (G-CSF; filgrastima) durante tratamento de indução e consolidação tem como objetivo abreviar o tempo de neutropenia, reduzir o número de infecções e o tempo de permanência hospitalar. O estudo 9111 do CALGB, utilizando G-CSF a partir do dia 4 da indução até recuperação hematopoiética, não observou diferença nas taxas de SLD e SG quando comparou pacientes que utilizavam ou não fatores de crescimento na indução⁵⁵. Hofmann WK *et al*/ avaliou a introdução de G-CSF no dia 12 (grupo 1) ou dia 17 (grupo 2) da indução do protocolo GMALL 05/93 e observou semelhante taxa de infecção, mas com um número menor de aplicações no grupo 2 (7 vs 11)⁵⁶.

Podemos concluir que o uso profilático de G-CSF precoce ou não favorece uma menor taxa de infecções e/ ou hospitalizações melhorando a qualidade de vida do paciente durante o tratamento e evitando atrasos nas aplicações das drogas.

As estratégias de consolidação, para pacientes não submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) alogênico, costumam envolver altas doses de citarabina e metotrexato e ainda ciclofosfamida, etoposide, teniposide, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrone, ansacrina e asparaginase. Esses medicamentos podem ser utilizados de forma rotacional ou como forma de reindução / intensificação (adição de vincristina e dexametasona).

O término do tratamento, para pacientes que não realizaram o transplante, envolve a terapia de manutenção que compreende o uso de 6-mercaptopurina e metotrexato ou esteróides e vincristina por aproximadamente um a dois anos. Alguns grupos sugerem que ciclos de intensificação, durante a fase de manutenção, podem ser benéficos, porém os resultados são contraditórios. A tabela 7 mostra um resumo dos principais ensaios clínicos LLA do adulto³¹.

Tabela 7 – Resultados dos principais ensaios clínicos LLA do adulto por ordem cronológica de publicação³¹.

Grupo	Pacientes (n)	Ano	Remissão completa (%)	Sobrevida livre de doença (%)
LISTER ET AL (OPAL)³⁷	51	1978	71	33 em 4 anos
LINKER ET AL³³	81	1987	94	53 em 3 anos
MSKCC⁹⁷	199	1988	82	38 em 5 anos
SWOG⁹⁶ (L-10M)	168	1989	68	30 em 7 anos
OPAL/HEAVD	212	1992	71	32 em 10 anos
GMALL 02	562	1993	75	39 em 7 anos
ALL-BFM 86³² *	998	1994	98,7	73,5 em 6 anos
HOVON	130	1997	73	28 em 5 anos
UKALL XA	618	1997	82	28 em 5 anos
PETHEMA	108	1998	86	41 em 4 anos
CALGB 9111	198	1998	85	40 em 3 anos
ALL-BFM 90⁹⁹ *	2178	2000	98,3	78 em 6 anos
MD ANDERSON⁹⁴	204	2000	91	38 em 5 anos
GIMEMA 0288⁴³	778	2002	82	33 em 10 anos
LINKER ET AL³⁹	84	2002	93	50 em 5 anos
UKALL XII / ECOG 2993⁴⁰	1521	2005	91	41 em 5 anos

* = Ensaios clínicos em crianças

O tratamento preventivo da invasão leucêmica do SNC envolve a quimioterapia intra-tecal (metotrexato e dexametasona adicionados ou não ao arabinosídeo C), associada à quimioterapia endovenosa em altas doses (metotrexate)¹⁵. A radioterapia do SNC, como forma de profilaxia, é mais utilizada em crianças e/ou adolescentes, porém sua utilização vem sendo substituída pela QT IT²⁸. Adultos com alto risco de recidiva em SNC, ou seja, que apresentem LLA T e/ou extremas leucocitoses e/ou envolvimento de outros órgãos extra-medulares e/ou DHL elevado, devem ser avaliados para o procedimento de radioterapia. Habitualmente, quando esta terapêutica é realizada de forma profilática, é administrada após a fase de indução²⁹.

As estratégias de tratamento para LLA são desenvolvidas, na maioria dos ensaios clínicos, adaptadas ao risco de recidiva do paciente. Dentre os fatores prognósticos, além da idade, os níveis de MDR assumem um papel cada vez mais determinante na qualidade do tratamento. Por conseguinte, alguns pacientes são poupados de tratamentos intensivos e prolongados (manutenção), enquanto outros devem submeter-se a condutas mais agressivas como o transplante alogênico, com o intuito de evitar a recidiva. No entanto, em muitos centros, permanece a dificuldade técnica na investigação da doença residual mínima, tornando imperiosa a utilização de outros fatores prognósticos e a individualização do tratamento.

Apesar da estratégia terapêutica adaptada ao risco, e do aumento progressivo das taxas de remissão (de 65 para 85%) em alguns estudos³⁰, as taxas de cura permanecem insatisfatórias (tabela 7)³¹, e a procura por novas formas de tratamento estão sendo desenvolvidas²⁷.

1.5.2 Novas drogas

Novas drogas para o tratamento da LLA estão surgindo e com elas renovam – se esperanças em novas taxas de cura. Na classe dos quimioterápicos, podemos citar a clofarabina e a nelarabina como medicamentos promissores. A clofarabina ou 2-cloro-2'-fluoro-deoxy-9- β -darabinofuranosil-adenina, um análogo de nucleosídeo, foi recentemente aprovada para uso em pacientes pediátricos com LLA refratária ou recidivada. Através de ensaios “in vitro” que atestam sua citotoxicidade em linfócitos B e T imaturos⁵⁷, passou a ser utilizada em estudos de fase I em pacientes pediátricos refratários, com taxas de resposta de 32%⁵⁸. Associação com ciclofosfamida em adultos refratários mostra sinergismo promissor⁵⁹. A nelarabina ou 9- β -darabinofuranosil-guanina, um análogo de nucleosídeo com atestada citotoxicidade em linfoblastos T “in vitro”⁵⁷, foi utilizada pelo grupo CALGB para tratar 26 pacientes adultos com LLA T refratária ou recidivada com taxa de resposta de 42% e taxa de SG em 1 ano de 28% (análise realizada conjuntamente com pacientes portadores de linfoma linfoblasto T)⁶⁰.

Flavopiridol, um inibidor de ciclina quinase-dependente, tem sido testado em linhagem celular B e T com efetiva ação, porém com limitações no que se refere à sua farmacocinética⁵⁷. Estudo de fase I mostra sinergismo acentuado desta droga com anticorpo monoclonal (anti CD 25) no tratamento da leucemia de células T do adulto⁶¹.

Observações realizadas em pacientes com linfopenia T mostraram deficiência na fosforilase dos nucleosídeos de purina (PNP). Pesquisas iniciadas neste campo desenvolveram medicamentos inibidores de PNP, dentre os quais, a forodesina têm sido testada. Este medicamento, capaz de aumentar os níveis de 2-deoxiguanosina

e deoxiguanosina trifosfato (dGTP), inibe indiretamente a síntese de DNA e induz apoptose de linfócitos T. Estudo de fase I, realizado em 5 pacientes com linfoproliferação T (2 pacientes com LLA T) mostrou que apesar da forodesina aumentar em 40 a 60 vezes os níveis de dGTP não houve resposta clínica objetiva⁶².

Mais recentemente, a terapia alvo com anticorpos monoclonais tem recebido progressivo destaque. Os linfoblastos expressam antígenos específicos que servem como alvos terapêuticos, tais como CD19, CD20, CD22, CD33 e CD52. O pré-requisito, em geral, para o uso de anticorpos monoclonais é a presença do antígeno em pelo menos 20% dos blastos leucêmicos.

Dentre os anticorpos existentes, o anti CD 20 (Rituximab) têm demonstrado efetividade em LLA de células B precursoras, células B maduras, linfoma de Burkitt e indução de remissão molecular em pacientes com doença residual. Devido à associação entre a maior expressão de antígenos CD 20 e o aumento da idade, o grupo GMALL procurou utilizar rituximab em conjunto com a quimioterapia em 26 pacientes idosos com LLA pré B e B comum. Análises preliminares mostram uma taxa de SG de 54% em 1 ano⁶³. Em pacientes jovens com LLA B precursora CD 20+, o grupo GMALL, em seu protocolo de julho/2003, está utilizando rituximab antes da indução e consolidação e têm comprovado melhora na qualidade da resposta⁶⁴. O grupo MD ANDERSON também incluiu o Rituximab em seu regime de tratamento hyper-CVAD com aumento na SLD, porém com maior registro de óbitos em pacientes idosos em remissão⁶⁵.

Anticorpos dirigidos ao antígeno CD19 são em sua maior parte complexados a imunotoxinas. Estudo desenvolvido pelo grupo CALGB (9311) utilizou o anti CD19

(anti-B4-bR) em 46 pacientes com LLA da linhagem B, CD 19+, porém sem resultados benéficos demonstráveis⁶⁶.

Anti CD 52 (CAMPATH®) têm demonstrado eficácia em LLA T e B de células precursoras. Sua efetividade também tem sido confirmada em pacientes com t(9;22) ou t(1;19) e marcante citotoxicidade dependente de complemento foi observada em pacientes com t(12;21)⁶⁷. Estudo de fase I / II desenvolvido pelo grupo CALGB empregou o CAMPATH em doze doses escalonadas (máx de 30 mg) 3 vezes por semana por 4 semanas durante tratamento de consolidação e observou importante taxa de infecção por citomegalovírus⁶⁸.

A expressão de antígenos mielóides (Ex; CD 33) na LLA é maior em subtipos precoces (pró – B e T precursor) favorecendo o uso do anticorpo anti CD 33 complexado a imunotoxina calicheamicina (MYLOTARG®) em pacientes com esses subtipos e/ou BCR/ABL + OU TEL/AML1 +.

Outros anticorpos têm sido demonstrados em relatos de caso; tais como anti HER-2 e anti CD 22 em LLA de células B precursoras e anti CD 25, anti CD 3, anti CD 7, anti CD 5 e anti CD 2 em LLA T (tabela 8)⁶⁴. Anticorpos conjugados à moléculas radioativas (Ex:¹³¹I anti CD 45, ¹³¹I anti CD 33, ⁹⁰Y anti CD 66) têm ganho espaço em regimes de condicionamento para transplante em LLA devido à alta radio sensibilidade dos linfoblastos.

Tabela 8 – Expressão de antígenos de superfície e anticorpos correspondentes⁶⁴

Subgrupo	Antígeno	Expressão >20% blastos	Anticorpo	Atividade clínica
B	CD19	95% precursor, 94% maduro	B-43-genisteina B43-PAP Anti-B4-bR	LNH-B recidivado, LLA-B
	CD20	41% precursor, 86% maduro	Rituximabe	LNH-B
	cyCD22	17%	Epratuzumabe	LNH-B, LLC
T	CD25	-	Basiliximab	ATLL
	CD7	99%	Anti-CD7-R Anti-CD7-PAP	LNH –T, LLA -T
	CD3	33%	OKT3	Imunossupressor
	CD52	79% (B), 77%(T).	Alemtuzumabe	LLC, T-PLL, LLA recidivada
AMBOS	CD33	23%(B), 9%(T)	Gentuzumabe - ozogamicina	LMA, LLA recidiv.
	Her-2/neu	33%	Herceptin	Câncer de mama

Inibidores de tirosino quinase (TQ) compõem uma nova estratégia de tratamento conhecido como terapia alvo molecular. Esta modalidade terapêutica, que causou forte impacto positivo no tratamento da leucemia mielóide crônica, oferece aos pacientes com LLA BCR/ABL+ uma esperança que possa traduzir-se em melhora clínica. O Mesilato de Imatinibe (GLIVEC) age na inibição da enzima TQ, produto do gene BCR/ABL responsável pela leucemogênese. O grupo M.D ANDERSON utilizou seu regime de tratamento hyper-CVAD associado ao imatinibe na indução, consolidação e manutenção em 20 pacientes (11 recém diagnosticados). Os pacientes com doador eram transplantados e mantinham-se com o imatinibe pós transplante. O estudo mostrou uma taxa de SG em 2 anos de aproximadamente 60% contra menos que 40% na comparação com controle histórico sem imatinibe⁶⁹. Estudo de fase II com 80 pacientes BCR/ABL + recém diagnosticados tratados com imatinibe e quimioterapia mostraram taxa de RC de 96% , sobrevida livre de eventos e SG de 60% e 76% respectivamente. Quando comparado com controle histórico sem imatinibe as diferenças de sobrevida foram estatisticamente significantes⁷⁰.

Pacientes idosos com presença da translocação t(9;22) apresentavam prognóstico adverso e eram elegíveis, até bem pouco tempo, para tratamento paliativo. Com o surgimento da terapia alvo, alguns grupos de tratamento adotaram terapias mais dirigidas e menos agressivas⁷¹. O grupo italiano GIMEMA desenvolve um protocolo de tratamento para 29 pacientes entre 60 e 80 anos com 800 mg de imatinibe associado à prednisona. Observaram remissão completa em todos os pacientes, mediana de SG de 20 meses, toxicidade baixa e qualidade de vida sem hospitalização⁷².

Outros inibidores de TQ, tais como o dasatinibe e o nilotinibe podem, em futuros estudos, mostrarem-se como armas terapêuticas eficientes em pacientes com t(9;22). Estudo de fase I/II utilizou 140 mg de dasatinibe em 36 pacientes BCR/ABL + intolerantes ou resistentes ao imatinibe. Avaliação 8 meses após a introdução da droga, mostrou resposta citogenética completa em 58% (21/36) dos pacientes com baixa toxicidade⁷³. Estudos com nilotinibe em linhagens de células leucêmicas BCR/ABL+ têm procurado avaliar o seu efeito individual, bem como seu sinergismo com o imatinibe em uso concomitante ou seqüencial com o mesmo⁷⁴. O objetivo primário da associação é impedir o surgimento de mutações que venham conferir resistência ao imatinibe. A presença da mutação T315I em LLA ph+ confere resistência a todos os inibidores de TQ acima destacados. Pesquisas neste campo incluem a utilização do inibidor de aurora quinase, MK-0457(VX-680), ativo contra a mutação¹⁰⁹.

O sucesso da terapia alvo observado com os inibidores de TQ permitiu o desenvolvimento de novos medicamentos com ação intracelular específica. O tipifarnibe (ZARNESTRA), um inibidor da farnesilação do RAS, foi utilizado em 36 pacientes pediátricos com LLA. A ação do medicamento, “in vitro”, foi mais efetiva em células T do que em células B precursoras⁷⁵. Inibidor de fms-tirosina quinase 3 ou FLT3, PKC412 ou N-benzoyl staurosporina, também um inibidor seletivo de TQ, tem comprovado efetividade em crianças com menos de 1 ano e com rearranjo do gene MLL⁷⁶. A rapamicina, um antibiótico aprovado como imunossupressor e um inibidor de serina-treonina quinase (componente via m-TOR), foi utilizado “in vitro” e mostrou indução de apoptose em 56% das amostras de medula óssea em crianças com LLA B ou T⁷⁷. Quando utilizada em associação com inibidores da via de

sinalização “NOTCH” ou inibidores gama-secretase (GSI) parece ter efeito sinérgico em linfoblastos T⁷⁸.(tabela 9)

Tabela 9 – Novas drogas para o tratamento da LLA do adulto⁶.

	<u>Droga</u>	<u>Mecanismo de ação</u>	<u>Subgrupo</u>	<u>Evidência</u>
Anticorpos monoclonais	Rituximabe	antiCD20	B	EC-LLA de novo
	Alemtuzumabe	antiCD52	B/T	EC-LLA de novo
	Gemtuzumabe	antiCD33	CD33+, T I, B I	Relato de caso
	Epratuzumabe	antiCD22	B	-
	Transtuzumabe	Anti-HER-2	-	-
Drogas citostáticas	Clofarabina	Análogo Purina	-	EC-fase I / II
	Nelarabina	Análogo Purina	T	EC-fase I / II
	Forodesina	PNP	T / B?	EC-fase I / II
Preparações lipossomais	Citarabina IT	Ação longa	SNC+	EC-LLA- recidivada
	Daunorrubicina	Menos cardiotoxicidade	-	EC-LLA- recidivada
	vincristina	Menos neurotoxicidade	-	
Inibidores de TQ	Imatinibe	Abl TQ	Ph/BCR/ABL+	EC-LLA de novo
	Dasatinibe	Abl-Src TQ	Ph/BCR/ABL+	EC - fase I / II
	Nilotinibe	Abl TQ	Ph/BCR-ABL+	EC - fase I / II
Outros	Tipifarnibe	Inibidor farnesil-transfer.	LLA – T?	
	LY450139 / MK0752	Inibidor γ-secretase	Aberrante LLA-T notch 1	EC – fase I / II
	Rapamicina / outros	Inibidor via m-TOR	-	
	PKC412 / outros	Inibidor FLT3	Re-arranjo MLL	

EC = ensaios clínicos , TQ = tirosina quinase, - = não especificado

1.5.3 Transplante de células tronco hematopoiéticas

O TMO alogênico é reservado para pacientes com fatores prognósticos adversos (alto risco) e como parte da terapia de consolidação. O grupo espanhol PETHEMA procurou avaliar o TMO alogênico logo após tratamento de indução de 5 semanas em crianças e adultos de alto risco. Tanto nas crianças como em adultos, não se mostrou diferença em relação à taxa de SLD e SG, nos pacientes que apresentavam ou não doador compatível^{79,80}. O grupo francês GOELAMS não encontrou os mesmos resultados do grupo espanhol quando comparou o TMO alogênico, realizado após consolidação, e o TMO autólogo, realizado após reindução, em pacientes adultos de alto risco. O TMO alogênico foi superior⁸¹. O grupo francês LALA, em sua estratégia de tratamento adaptada ao risco, também observou superioridade do transplante alogênico em adultos de alto risco⁸², particularmente em pacientes com $t(1;19)/E2A-PBX1$ e $t(4;11)/MLL-AF4$ ⁸³.

O papel do TMO em pacientes de baixo risco não está claro. Pacientes sem fatores prognósticos adversos, segundo o grupo alemão GMALL, devem ter sua MDR (doença residual mínima) monitorizada por PCR após a fase de indução e consolidação. A persistência de altos níveis MDR seria indicativa de TMO alogênico em primeira remissão^{19,27}.

O TMO alogênico com redução da intensidade no regime de condicionamento (RIC) ou mini TMO alogênico é uma opção terapêutica para pacientes com doador e sem condições clínicas de realizar o procedimento de forma convencional. Dados de registro do grupo europeu, onde o RIC foi realizado em 91 pacientes adultos, demonstram que o procedimento apresenta taxa de mortalidade cumulativa de 24%

com SLD de 18% em 3 anos. Análise multivariada comprova que o “status” da doença no momento do RIC é o fator prognóstico mais importante⁸⁴.

Pacientes em segunda remissão completa devem ser submetidos ao TMO alogênico quando possível. Na ausência de doador, o transplante não relacionado pode ser uma alternativa. Esta modalidade terapêutica, porém, apresenta taxas elevadas de complicações inerentes ao procedimento.

O desempenho do TMO autólogo na LLA permanece controverso. A maior parte dos estudos não mostra benefício deste procedimento frente à quimioterapia convencional e os seus resultados são habitualmente inferiores àqueles obtidos com o TMO alogênico. Estudo do grupo LALA comparou transplante autólogo com quimioterapia convencional em 349 pacientes adultos em primeira remissão e constatou menor incidência cumulativa de recidiva, porém sem aumento significativo de SLD e SG no grupo do transplante⁸⁵.

Dados do estudo UKALL XII/ECOG 2003 que analisaram 551 pacientes transplantados em primeira remissão comprovam que o TMO alogênico relacionado apresenta melhor SG em 5 anos (55%) quando comparado ao não relacionado (39%) e autólogo (46%), sendo a idade (>/< 35 anos) fator determinante no seguimento no grupo alogênico relacionado e autólogo. Esse estudo ainda demonstra que a mortalidade do transplante alogênico permanece significativa (20 a 30% em 5 anos) e não se modifica com o decorrer do tempo⁸⁶.

1.5.4 Tratamento da LLA no Brasil

A LLA no Brasil tem ganhado notoriedade com as atividades desenvolvidas pelo Grupo Brasileiro para tratamento da leucemia na infância e adolescência (GBTLI). Este considerou como fatores prognósticos adversos; leucometria ao diagnóstico maior que $50.000/\text{mm}^3$, presença de massa mediastinal ou infiltração de SNC, morfologia L2 dos blastos e idade (<18 meses ou >10 anos). O início das atividades do grupo se deu em 1980 com seu primeiro estudo em 203 crianças com LLA (GBTLI-80). Com seguimento em torno de 12 anos, esse estudo apontava uma sobrevida livre de eventos (SLE) de 50% e nenhuma diferença estatística entre os pacientes de baixo risco que recebiam 18 ou 24 Gy como radioterapia profilática para SNC⁸⁷. O GBTLI deu continuidade as suas atividades através dos ensaios clínicos 82 e 85. O primeiro ($n=360$), com uma mediana de seguimento de 10 anos, apresentava uma taxa de 58% SLD e não demonstrava diferença estatística entre rotação seqüencial cada 12 semanas ou pulsos (rotação rápida) de VM-26, ara-c, ciclofosfamida e adriamicina acrescidos a metotrexate e 6 mercaptopurina na manutenção em crianças de baixo risco⁸⁷.

O ensaio GBTLI-85 ($n=431$) tinha como objetivo principal avaliar a introdução de ARA-C em altas doses e L-asparaginase na consolidação, bem como avaliar o uso de drogas em pares sob regime de pulsos na manutenção em crianças de alto risco. Crianças de baixo risco foram randomizadas para receber a terapia de indução com 4 ou 6 semanas e tinham a radioterapia SNC omitida. Após um seguimento de 6,5 anos, uma taxa de 70% SLE foi observada⁸⁷.

Os três estudos, acima destacados, realizados em aproximadamente 80 instituições do país, demonstraram o impacto da leucometria e idade como fatores prognósticos. A omissão da radioterapia profilática em crianças de baixo risco no último estudo já mostrava uma progressiva preocupação dos efeitos nocivos desta no crescimento e puberdade com o decorrer dos anos⁸⁸. A utilização de arabinosídeo-C em altas doses em regimes de consolidação parece reduzir o número de eventos (recidiva), conforme atestado pelo GBTLI-85, particularmente em crianças do sexo masculino (redução recidiva testicular) e de baixo risco⁸⁹.

Os protocolos mais recentes do grupo GBTLI (93 e 99) substituíram prednisona por dexametasona na terapia de indução e não irradiavam SNC profilaticamente em crianças de baixo risco. O estudo 93 utilizou grupo randomizado constituído por 447 pacientes de baixo risco para tratamento de manutenção com 130 ou 103 semanas. Com seguimento de 6 anos observou-se uma taxa de SLE de 80% em 5 anos, recidiva SNC 0,9% e nenhuma diferença no tempo de manutenção do tratamento⁹⁰. O estudo 99 avaliou 512 crianças de baixo risco para tratamento de manutenção convencional ou uso intermitente de metotrexate e 6MP. Constatado mediana de seguimento de 2 anos; as taxas estimadas em 5 anos de SG e SLE são de 88% e 80% respectivamente, com o regime de manutenção intermitente (MTX-200mg/m²/dia cada 21 dias + 6MP-100 mg/m²/dia por 10 dias) apresentando melhor SLE e menor toxicidade⁹¹.

O tratamento da LLA do adulto no Brasil carece de informações ou do desenvolvimento de protocolos de tratamento baseados na relação entre os fatores prognósticos da doença e as características biológicas de nossa população. Muitos dos tratamentos utilizados em nossos pacientes tomam por base os protocolos

utilizados em outros países. Há, ainda, uma dificuldade de cooperação entre os centros de tratamento especializados tornando penoso o surgimento de um grupo brasileiro de tratamento. Em 1979, Cabral *et al* avaliaram 2 protocolos de tratamento para LLA em 22 pacientes (7 crianças, 10 adolescentes e 5 adultos). O tratamento que não utilizava radioterapia profilática SNC e pulsos de COP acrescidos à MTX e 6 MP na manutenção foi superior ao protocolo com radioterapia e sem pulsos na manutenção⁹².

1.5.5 Tratamento da LLA no Serviço de Hematologia do HC - FMUSP

Foram utilizados de 1987 até hoje 4 protocolos para tratamento da LLA no Serviço de Hematologia - HC - FMUSP. O protocolo Lister (Lister, 1978) foi introduzido no serviço em 1985, o protocolo CHOP em 1991, o protocolo Linker (Linker, 1987) foi modificado e introduzido em 1994 e o BFM 86 em 1999, com modificações logo nos primeiros meses de sua utilização. Os protocolos Linker e BFM 86 modificado estão descritos no item Pacientes e Métodos, e o protocolo CHOP e Lister modificados no item anexos.

Dados iniciais da avaliação dos protocolos Lister e CHOP foram apresentados no XIV Congresso do Colégio Brasileiro de Hematologia em 1993. Neste trabalho foram avaliados, de dezembro/88 a março/93, 26 pacientes; 14 do sexo masculino, com idade entre 12 a 54 (24,5) anos, sendo 42,1% com fenótipo T. 18 foram submetidos a protocolo de indução com CHOP, 6 com Lister e 2 com outros protocolos. A mediana de sobrevida global foi de 1 ano, com mediana de SLD de 9 meses, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois

protocolos. Seis pacientes foram refratários. Houve pior evolução nas LLA-T com maior refratariedade e menor sobrevida quando comparada a LLA pré B⁹³.

Após estes resultados precários, com esquemas pouco agressivos, foi adotado o protocolo Linker (Linker, 1987) o qual foi modificado, de modo que na dependência do fenótipo pré B ou T os pacientes recebiam esquemas de consolidação menos ou mais intensos. Este protocolo também não mostrou resultados satisfatórios, sendo introduzido o protocolo BFM 86 em 1999. Logo após o início deste protocolo, observou-se presença de recidiva precoce no SNC, sendo antecipada a profilaxia de SNC para a indução I. Também foi reduzida a dose de 6-Mercaptopurina na indução II, por se observar neutropenia prolongada e hepatotoxicidade. A partir de 1999, o protocolo utilizado é o BFM 86 modificado (M).

OBJETIVOS

2. Objetivos

1. Avaliar aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com LLA tratados no SHHCFMUSP no período de 1990 a 2005.
2. Avaliar taxas de remissão, sobrevida global e sobrevida livre de doença para a população estudada.
3. Comparar protocolos de tratamento em relação à taxa de remissão, sobrevida global e sobrevida livre de doença.

PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram avaliados pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA) e idade >12 anos, admitidos no serviço de hematologia do hospital das clínicas da universidade de São Paulo (HC-FMUSP) entre janeiro de 1990 e abril de 2005. Foi possível a análise de 102 pacientes que iniciaram tratamento na instituição e que apresentavam na revisão de prontuário médico, dados relevantes para diagnóstico, prognóstico e tratamento. Foram consultados retrospectivamente os prontuários médicos, os arquivos de estudos citogenéticos e de imunofenotipagem, nos respectivos laboratórios deste serviço.

3.2 Métodos

3.2.1 Diagnóstico e avaliação da resposta (remissão), sobrevida global e sobrevida livre de doença.

O diagnóstico de LLA seguiu os critérios da classificação FAB (presença de mais de 30% de linfoblastos na MO) até o ano de 2000. A partir daí foi adotado o critério da Organização Mundial da Saúde (OMS), ou seja, a presença de mais de 20% de linfoblastos. Após o diagnóstico, os pacientes foram avaliados clínica e laboratorialmente. Amostras de medula óssea para citogenética e imunofenotipagem foram coletadas e, a seguir, iniciado o protocolo de tratamento.

Com relação ao tratamento, foram avaliadas as taxa de remissão completa após a fase de indução (RC), a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de doença (SLD) para a população geral. Foi também realizada análise multivariada das variáveis

clínicas e laboratoriais relacionadas à taxa de resposta e de sobrevida global. Posteriormente, os pacientes foram analisados em dois grupos de tratamento: BFM 86M (n= 48) e LINKER *et al* (n=40). Foi verificada a distribuição das variáveis clínicas e laboratoriais nos dois grupos de tratamento, calculadas as taxas de RC, SLD e SG para os dois grupos de tratamento. Conceitua-se remissão ou resposta hematológica completa, quando após a fase de indução, é observado menos de 5% de blastos no mielograma e/ou biópsia de medula óssea (MO), com pelo menos 20% de celularidade, ausência de blastos no sangue periférico, n°. neutrófilos >1.500 células/mm³, plaquetas >100.000 /mm³ e ausência de leucemia extra-medular. Considera-se doença refratária, quando, após a fase de indução, for observada presença de blastos no sangue periférico e/ou mais que 25% blastos na MO. Recidiva ou retorno da doença ocorre ,quando, após ter sido constatado remissão completa, for observado nos exames de avaliação, presença de mais que 5% de blastos na MO, não atribuíveis a alguma outra causa (recuperação medular) e/ou presença de blastos no sangue periférico e/ou presença de leucemia extra-medular demonstrada por biópsia, imuno-histoquímica ou imunofenotipagem.

A sobrevida global é definida como o intervalo de tempo desde o diagnóstico até o óbito do paciente. Em caso de perda de seguimento clínico, ou de realização do transplante alogênico de medula óssea, a data do último retorno ou da realização do TMO é utilizada (censura). Conceitua-se sobrevida livre de doença, o intervalo de tempo desde a remissão completa até o momento da recidiva da doença. Na ausência de óbito ou recidiva, os pacientes foram censurados na data do último registro em prontuário médico.

3.2.2 Descrição dos protocolos

No intervalo de tempo do estudo, os pacientes portadores de LLA foram submetidos a quatro tipos de protocolos de tratamento quimioterápicos, a saber:

- BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 86 modificado (BFM 86M) (n= 48),
- Linker *et al* (n=40)
- Lister *et al* (n=6)
- CHOP (n=8)

Os protocolos CHOP e LISTER *et al* foram utilizados em somente 8 e 6 pacientes respectivamente e, portanto, devido ao número reduzido de pacientes, não serão detalhados (Ver anexo 1).

Os protocolos de tratamento Linker e BFM-86M utilizavam basicamente os mesmos medicamentos, porém distribuídos de forma diferente. O protocolo BFM 86 original, descrito em 1994, estratifica os pacientes em 3 grupos de tratamento, de acordo com a contagem de blastos no oitavo dia da indução, tamanho do fígado e do baço, ao diagnóstico, infiltração SNC e presença de massa mediastinal. Assim, os pacientes eram divididos em: baixo (“Standard”), moderado (“risk”) e alto risco (“experimental”)³²

O protocolo BFM 86M, utilizado no serviço, assemelha-se ao braço de tratamento para pacientes com risco moderado, porém foram realizadas algumas modificações. A dose do metotrexato realizada na consolidação foi reduzida de 5g/m² para 3g/m² e, o seu tempo de infusão passou de 24 para 4 horas. A radioterapia SNC era aplicada no final da re-indução somente nos pacientes que apresentavam infiltração, ao diagnóstico, na dose de 24Gy. No protocolo original havia administração profilática de radioterapia SNC no final da re-indução na dose

que variava de 12 a 18Gy em pacientes de risco moderado e elevado. A supressão da radioterapia profilática dava-se ao fato de que no protocolo modificado a administração de MTX IT profilático era feita nas 5 primeiras semanas da indução I, sendo, desta forma, uma prevenção mais efetiva. O protocolo original utilizava a quimioterapia intratecal profilática nos dias um e quarenta e cinco da indução I. A dose de 6 mercaptopurina, em relação ao protocolo original, foi reduzida de 60mg/m² para 30mg/m² na indução II em virtude de hepatotoxicidade e leucopenias prolongadas. (Tabela 10).

Tabela 10 – Protocolo BFM 86 modificado

Fármaco	Dose	Dias
Indução I		
Vincristina	1,5 mg/ m ² IV	8, 5, 22, 29
Daunoblastina	40mg/ m ² IV	8, 15, 22, 29
L-asparaginase	10.000 U IM	19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40
Prednisona	60mg/ m ² VO	1 a 28
Methotrexate	12 mg IT	1, 8, 15, 22, 29
Dexametasona	2 mg IT	1, 8, 15, 22, 29
Indução II		
Ciclofosfamida	1g/ m ² IV	43 e 71
Citarabina	75mg/ m ² IV/IM	45 a 48, 52 a 55, 59 a 62, 66 a 69
6 mercaptopurina	30mg/ m ² VO	43 a 70
Methotrexate	12mg IT	45, 59
Dexametasona	2mg IT	45, 59
Consolidação		
6 mercaptopurina	25mg/ m ² VO	1 a 56
Methotrexate	3g/ m ² IV (4h)	8, 22, 36, 50
Ac. Folínico	50mg/ m ² IV	9, 23, 37, 51
Ac. Folínico	15mg/ m ² VO 6/6h	9, 10, 23, 24, 37, 38, 51,52
Metotrexato	12mg IT	8, 22, 36, 50

Dexametasona	2mg IT	8, 22, 36, 50
Re-indução II		
Vincristina	1,5mg/ m ² IV	8, 15, 22, 29
Adriamicina	30mg/ m ² IV	8, 15, 22, 29
L-asparaginase	10.000 U IM	8, 11, 15, 18
Dexametasona	10mg/ m ² VO	1 a 21
Ciclofosfamida	1g/ m ² IV	36
6 Tioguanina	60mg/ m ² VO	36 a 49
Citarabina	75mg/ m ² IV/IM	38 a 41, 45 a 48
Metotrexato	12mg IT	38,45
Dexametasona	2mg IT	38,45
Manutenção		
6 mercaptopurina	60mg/ m ² VO	18 meses
Metotrexato	20mg/ m ² IM/sem.	18 meses

* Pacientes com infiltração SNC, ao diagnóstico, realizam radioterapia craniana com 24cGy no final da fase de re-indução.

** Pacientes com infiltração testicular realizam radioterapia em região escrotal com 24cGy.

O protocolo Linker *et al*/ utiliza-se dos mesmos medicamentos utilizados na indução I do protocolo BFM 86M, porém em dias diferentes. A quimioterapia intratecal é realizada no oitavo dia de tratamento e, a seguir, semanal por 6 semanas. Após remissão completa os pacientes são submetidos à radioterapia profilática do SNC com 18cGy. Os pacientes que apresentavam infiltração SNC, ao diagnóstico, receberiam 10 doses de methotrexate intratecal semanal por 10 semanas e a seguir mensal por 1 ano mais radioterapia SNC com 28 Gy após a fase de indução.

Os pacientes eram avaliados no décimo quarto e vigésimo oitavo dia da indução. Se o mielograma demonstrasse presença de mais que 5% de linfoblastos na medula óssea, seriam adicionadas novas doses dos mesmos medicamentos. Após a

indução, os pacientes eram tratados com 3 tipos de consolidação que se alternavam até completar 9 ciclos. A manutenção era realizada com methotrexate e 6 mercaptopurina por até 30 meses após a remissão completa³³. (Tabela 11)

Tabela 11 – Protocolo Linker *et al*

Fármaco	Dose	Dias
Indução		
Vincristina	2mg IV	1, 8, 15, 22
Daunoblastina	50mg/ m2 IV	1, 2, 3
L-asparaginase	6.000 U/ m2 IM	17 a 28
Prednisona	60mg/m2 VO	1 a 28
Methotrexate	12 mg IT	8, 15, 22, 29, 36, 43
Dexametasona	2 mg IT	8, 15, 22, 29, 36, 43
Radioterapia	18cGy	36 a 50
Consolidação		
Ciclos 1, 3, 5, 7		
Daunoblastina	50mg/m2 IV	1, 2
Vincristina	2mg IV	1, 8
Prednisona	60mg/m2 VO	1 a 14
L-asparaginase	6.000 U/ m2 IM	2, 4, 7, 9, 11, 14
Ciclos 2, 4, 6, 8		
Teniposide	165mg/m2 IV	1, 4, 8, 11
citarabina	300mg/m2 IV	1, 4, 8, 11
Ciclo 9		
Metotrexato	690mg/ m2 IV	Em 48h
Ac. Folínico	15mg/ m2 IV 6/6h	Inicia após Metotrexato
Manutenção		
6 mercaptopurina	75mg/ m2 VO	20 meses
Metotrexato	20mg/ m2 IM/sem.	20 meses

* Pacientes com infiltração SNC, ao diagnóstico, receberiam radioterapia com 28 cGy mais metotrexato semanal por 10 semanas e após mensal por 1 ano.

** Pacientes com linfoblastos >5% no 14^o dia indução:
Daunorrubicina – 50 mg/ m² no dia 15

** *Pacientes com linfoblastos >5% no 28^o dia indução:
Daunorrubicina – 50 mg/m² nos dias 29 e 30
Vincristina - 2 mg nos dias 29 e 36
Prednisona – 60mg/m² nos dias 29 a 42
L-asparaginase – 6.000 UI/ m² IM nos dias 29 a 35

3.2.3 Variáveis clínicas analisadas

Foram pesquisadas, nos pacientes, a presença ou ausência de variáveis clínicas associadas à leucemia linfóide aguda. Em relação à faixa etária, os pacientes foram divididos em 3 grupos: 12 a 20 anos, 21 a 35 anos e >35 anos³⁴.

Ao diagnóstico, foram identificados o sexo, a presença ou ausência de fadiga, dor óssea, cefaléia, leucoestase, febre, sangramento, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia e infiltração testicular. Leucoestase foi identificada em pacientes com leucocitose (>30.000 blastos) e presença de dispnéia e/ou confusão mental associada à papiledema em casos cuja investigação para infecção resultou negativa. Considerou-se febre quando foi observada temperatura igual ou superior a 37,8°C. Foi relacionado à presença de sangramento, o achado de petéquias ou púrpuras. Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia foram identificados por exame físico. A infiltração testicular foi documentada por biópsia.

3.2.4 Variáveis laboratoriais analisadas

Foram avaliados, ao diagnóstico, hemoglobina (g/dl), leucócitos (mm^3), plaquetas (mm^3) e presença de blastos no sangue periférico. A leucocitose, parâmetro prognóstico, foi considerada quando associada ao imunofenótipo, ou seja, mais que 30.000/ mm^3 em LLA B e mais que 100.000/ mm^3 em LLA T¹⁴.

A porcentagem de linfoblastos na medula óssea e, quando possível, a classificação FAB também foi determinada. Assim, foram identificados como blastos L1 àqueles com tamanho pequeno, cromatina mais condensada, contorno nuclear regular, citoplasma escasso e população homogênea. As características dos blastos

L2 foram identificadas como tamanho aumentado, contorno celular e nuclear irregular, nucléolo visível, citoplasma abundante e população heterogênea⁹.

(tabela 2)

A imunofenotipagem foi realizada, considerando-se positiva a expressão de antígenos na superfície celular de pelo menos 20% dos linfoblastos. A presença de antígenos citoplasmáticos foi positiva quando encontrada em pelo menos 10% dos blastos. A seguir, os linfoblastos foram colocados em subgrupos de acordo com a classificação EGIL¹² (Tabela 3).

A expressão de antígenos mielóides (CD13, CD33) foi considerada positiva quando estava presente em mais que 20% dos linfoblastos.

A análise citogenética foi avaliada nos pacientes, onde o aspirado de medula óssea foi colocado em meio de cultura de curta duração e sem agentes estimulantes. A seguir, o material foi submetido a bandeamento G. O material adequado para a análise foi aquele no qual era possível encontrar um número igual ou maior que cinco metáfases. Foi utilizada a nomenclatura ISCN. Em raros casos foi realizada a pesquisa do gene bcr/abl por PCR. As alterações citogenéticas foram divididas em 3 grupos, de acordo com seu valor prognóstico¹⁵(tabela 4)

Hipodiploidia foi definida como um número menor que 46 cromossomos, enquanto hiperdiploidia foi considerada como um número superior a 50 cromossomos¹⁵. A presença de massa mediastinal (tamanho > 5 cm) foi detectada, indiretamente, por sinais e sintomas de síndrome de veia cava superior e, diretamente, por raios-X de tórax associado à biópsia mediastinal e análise citológica do líquido pleural.

Infiltração leucêmica em SNC foi definida como a presença de linfoblastos e mais que 5 leucócitos/ μ L no líquido cefalorraquidiano³⁵. Foi também considerada infiltração SNC, a presença de envolvimento dos nervos cranianos e/ou a presença de lesões (massas) encefálicas documentadas por biópsia³⁶.

A enzima desidrogenase láctica (DHL), aumentada em processos linfoproliferativos, foi pesquisada e considerou-se, arbitrariamente, o valor de 1.000 U/l (normal até 480 U/L) como divisor entre pacientes com maior ou menor replicação celular.

3.2.5 Variáveis relacionadas ao tratamento

Dentre os medicamentos administrados nos protocolos de tratamento, somente a L-asparaginase foi passível de avaliação retrospectiva. Desta forma, os pacientes foram separados em 4 grupos: aqueles que receberam todas as doses, entre 5 e 10 doses, menos que 5 doses ou nenhuma dose.

Alguns poucos pacientes foram submetidos à leucaférese pré-tratamento. Os critérios de indicação do procedimento foram: lise tumoral espontânea, sinais e sintomas de leucoestase e hiperleucocitoses ($>100.000/\text{mm}^3$ blastos no sangue periférico).

3.3 Análise estatística

Para análise dos dados foi utilizado o software SPSS 10.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, IL). Realizaram-se, primeiramente, as avaliações da taxa de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de doença para a população geral (n=102

pacientes). Após a primeira análise, foram avaliadas as taxas de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de doença com variáveis estratificadas por protocolos de tratamento (n= 88 pacientes).

Variáveis contínuas foram analisadas utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste do chi-quadrado de Person. A análise multivariada da taxa de remissão completa foi efetuada através do método de regressão logística. Na análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença empregou-se o estimador produto-limite de Kaplan-Meier, com elaboração dos respectivos gráficos. A comparação univariada das curvas de sobrevida foi realizada através do teste log-rank e, a análise multivariada de sobrevida foi efetuada através do modelo de risco proporcional de Cox. Todos os testes foram bidirecionais com nível de significância definido em 5%.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Características da População Geral

4.1.1 Características Clínicas

De janeiro/1990 a abril/2005 foram diagnosticados e tratados 102 pacientes com leucemia linfóide aguda. Pacientes com subtipo FAB L3 ou EGIL B IV, por apresentarem tratamento diferente, não foram computados no total de pacientes e, assim, foram excluídos. Dos pacientes, 55,9% eram do sexo masculino e 44,1% do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 30,6 anos e a mediana foi de 25 (12 a 82) anos. Pacientes entre 18 e 35 anos compreendiam a faixa etária prevalente, sendo 45,1% do total. Do diagnóstico até o início do tratamento observou-se uma média de 9,6 dias (0 a 166). Dos sintomas clínicos, a astenia (fadiga) foi o mais freqüente, manifestando-se em 58,2% dos pacientes. Febre, dor óssea e cefaléia foram observadas, respectivamente, em 38,8%, 28,6 e 15,3%. O achado mais freqüente ao exame físico foi a esplenomegalia (59,7%). Sangramento, hepatomegalia e linfadenopatia foram encontrados em 27,5%, 54,6% e 52,6%, respectivamente. Coagulopatia, proveniente da doença, só foi observada em um paciente. Infiltração testicular foi observada em único paciente. Sinais e sintomas de leucoestase estavam presentes em 8 pacientes. Outros sinais e sintomas, menos freqüentes, relacionados ao acometimento do SNC também foram observados, ao diagnóstico, tais como: confusão mental, síncope e rebaixamento do nível de consciência; hemorragia retiniana e acometimento dos nervos cranianos (V e VII), em respectivamente, 5, 7 e 2 pacientes. Sintomas constitucionais como perda ponderal e sudorese noturna não foram achados infreqüentes e totalizaram,

respectivamente, 12,7% e 6,8% dos pacientes. Em um paciente com imunofenótipo T IVb (EGIL) foi documentada infiltração cutânea. Infiltração renal foi vista em dois pacientes, e pulmonar em apenas um. Por ocasião do diagnóstico, duas pacientes apresentavam-se grávidas. As características clínicas da população estão destacadas na tabela 12.

Tabela 12 – Características clínicas dos 102 pacientes estudados com leucemia linfóide aguda.

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	57 (55,9)
Feminino	45 (44,1)
Idade	
12 a 20 anos	40 (39,2)
21 a 35 anos	32 (31,4)
> 35 anos	30 (29,4)
Fadiga	57 (58,2)
Sangramento	27 (27,6)
Febre	38 (38,8)
Dor óssea	28 (28,6)
Cefaléia	15 (15,3)
Hepatomegalia	53 (54,6)
Esplenomegalia	58 (59,8)
Linfadenopatia	51 (52,6)
Leucoestase	8 (8,2)
Infiltração testicular	1 (2,3)

4.1.2 Características Laboratoriais

A média/ mediana para hemoglobina, leucócitos e plaquetas dos pacientes, ao diagnóstico, foram respectivamente, 8,54/ 8,50 g/dl (3,9 a 16), 84.341/ 26.200/mm³ (300 a 649.000) e 76.275/ 47.000/mm³ (4.000 a 409.000). A leucocitose, considerada um fator prognóstico adverso, de acordo com o imunofenótipo, foi observada em 39 pacientes¹⁴. Vinte e seis pacientes apresentaram imunofenótipo B e um número de leucócitos maior que 30.000/mm³, enquanto 13 pacientes com LLA T mostravam mais que 100.000/mm³ leucócitos.

A média / mediana de linfoblastos no sangue periférico e medula óssea foi de 58,6%/ 70% (0 a 99) e 84,4%/ 90% (28 a 100). 98,7% dos pacientes apresentavam blastos no sangue periférico, e em somente um paciente o mesmo não foi observado.

A classificação FAB foi igualmente encontrada, sendo 22 casos L1 e 22 casos L2. Foi encontrado um caso de LLA variante granular, e esteve associado ao imunofenótipo B II.

O imunofenótipo B foi encontrado em 69,7% e o T em 30,3% dos pacientes. O subtipo mais prevalente foi BII e BIII (EGIL), com 27,5% (28 / 96) dos pacientes inseridos em cada grupo. 13,7% (14 / 102) dos pacientes apresentaram expressão de antígenos mielóides e, estes, foram mais encontrados no imunofenótipo B (12/ 14). A expressão de CD13 foi a mais encontrada. A leucemia bifenotípica, B e T, foi encontrada em um paciente.

A citogenética foi avaliada em 39,2% (40 /102) dos pacientes, sendo o cariótipo normal, em 42,5% (17/40) dos casos, o achado mais freqüente. A presença do

cromossomo “Philadelphia” foi encontrada em 15% (6/ 40) dos pacientes cujo cariótipo foi avaliável. Em dois pacientes, onde a citogenética não foi avaliável, foi observado a presença do gene bcr/ abl detectado por PCR. (Figura 2)

A infiltração do SNC foi observada em 11,8% (11/93) casos. O alargamento mediastinal, com síndrome de veia cava superior e derrame pleural, foi observado em 6 pacientes. 13,7% (14/102) dos pacientes apresentavam DHL > 1.000 U/l. Os achados laboratoriais, bem como a correlação entre a citogenética e o imunofenótipo, estão destacados, respectivamente, nos anexos 2 e 3.

Figura 2 – Distribuição dos achados mais comuns na avaliação citogenética n= 40, [dois pacientes apresentaram o gene bcr/abl detectado por PCR e, desta forma, foram incluídos no grupo t (9;22)]

4.1.3 Características do Tratamento

Com uma mediana de seguimento de 49 meses, observamos no momento, quatro pacientes em primeira recidiva ou segunda remissão completa e 16

pacientes em seguimento (15,7% do total) e em primeira remissão. Os Protocolos de tratamento utilizados foram: BFM 86M com 47,1% (48/102), Lister *et al* com 5,9% (6/102), Linker *et al* com 39,2% (40/102) e CHOP com 7,8% (8/102) do total de pacientes.

Os pacientes que apresentaram sinais e sintomas de leucoestase, e realizaram leucaférese antes de iniciar tratamento específico, foram 8,8% (9/102). O tratamento foi bem tolerado pela maioria dos pacientes. Atrasos na aplicação dos quimioterápicos eram mais freqüentes que a suspensão destes. L-asparaginase, medicação de relevante toxicidade, apresentou satisfatória aceitação pelos pacientes, onde 72,9% (62/ 85) destes fizeram todas as doses programadas.

O transplante alogênico de medula óssea foi realizado em 12,7% (13/102) dos pacientes, sendo 11 pacientes em segunda remissão e 2 refratários ao tratamento convencional. Ao longo do acompanhamento foram observados 63 óbitos. Em 6 pacientes ocorreu perda de seguimento (Tabela 13).

Tabela 13 – Características do Tratamento

Variável		n (%)
Protocolo	BFM 86M ³²	48 (47,1)
	Lister et al ³⁷	6 (5,9)
	Linker et al ³³	40 (39,2)
	CHOP	8 (7,8)
Doses de L-asparaginase	Todas	62 (72,9)
	5 a 10	15 (17,6)
	< 5	7 (8,2)
	Nenhuma	1 (1,2)
Leucaférese Pré-tratamento		9 (8,8)
Resposta à indução		65 (70,7)
Recidiva		43 (60,6)
Recidiva Local	Medula óssea	29 (68,2)
	SNC	13 (29,5)
	Ganglionar	1 (2,3)
TMO		13 (12,7)
Óbito		63 (61,8)

4.2 Avaliação da taxa de remissão para a população geral

Em relação à resposta ao tratamento de indução, 90,2% (92/102) dos pacientes foram avaliados. Pacientes que apresentaram óbito precoce na indução, 9,8% (10/102), foram retirados da avaliação terapêutica. Dos 92 pacientes avaliados quanto à resposta, 27 (29,3%) foram refratários. Todos os pacientes que apresentaram remissão completa tardia (após a primeira indução do tratamento) mostraram recidiva precoce e, portanto, foram considerados refratários.

4.2.1 Análise univariada

De todas as variáveis categóricas e contínuas descritas, podemos destacar idade menor que 35 anos, ausência de fadiga ao diagnóstico, ausência de infiltração leucêmica no sistema nervoso central, imunofenótipo B1 e B3 e menos que 10 doses aplicadas de L-asparaginase, como variáveis relacionadas estatisticamente a uma maior taxa de remissão completa (Tabela 14).

Observamos uma tendência a melhor taxa de resposta nos protocolos BFM 86M e Lister *et al* em relação aos outros protocolos (Linker *et al* e CHOP) ($p=0.08$). Ambos (Lister *et al* e BFM) apresentaram taxa de resposta de 100% (6/6) e 76,7% (33/43) respectivamente. (Anexo 4)

Tabela 14 – Análise univariada da taxa de resposta terapêutica para a população geral (p significativa).

Variável		n	Remissão (%)	Refratário (%)	p
Idade (anos)	12 a 20	37	81,1	18,9	0,02
	21 a 35	32	75	25	
	> 35	23	47,8	52,2	
Fadiga	Sim	52	61,5	38,5	0,03
	Não	36	83,3	16,7	
SNC	Sim	10	40	60	0,02
	Não	76	75	25	
Imunofenótipo	BI	10	100	0	0,02
	BII	26	57,7	42,3	
	BIII	27	81,5	18,5	
Doses L-asparaginase	>10	60	65	35	0,02
	< 10	23	91,3	8,7	

4.2.2 Análise Multivariada

Na análise multivariada da resposta, em relação aos aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da população em geral foi possível identificar um "escore" de risco. Este foi baseado na idade e infiltração sistema nervoso central, ou seja, pacientes com menos de 18 anos e ausência de infiltração SNC (baixo risco) apresentavam uma possibilidade maior de resposta em relação àqueles com mais de 18 anos e infiltração SNC (alto risco). (Tabela 15)

Tabela 15 – Análise multivariada da taxa de resposta para a população geral

(p significante)

		Total (n)	Remissão (%)	Refratário (%)	p
Baixo risco	SNC ausente <18 anos	20	90	10	0,03
Alto risco	SNC presente >18 anos	66	65,2	34,8	

4.3 Avaliação da sobrevida global para a população geral

4.3.1 Análise univariada

A mediana do tempo de seguimento foi de 49 meses. A análise da sobrevida global geral da população estudada (102 pacientes) mostrou uma mediana de sobrevida de 19 meses, com 30,5% dos pacientes vivos em 4 anos (Figura 3). Em relação aos aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da população geral, demonstrados pela curva de Kaplan-Meier; fatores como a idade, presença de sangramento e hepatomegalia ao diagnóstico, tempo para entrar em remissão e tipo de protocolo utilizado mostraram significância estatística em relação à sobrevida global (Figuras 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, respectivamente). Pacientes abaixo de 35 anos, na ausência de sangramento e hepatomegalia, ao diagnóstico, pacientes que apresentavam resposta precoce ao tipo de tratamento e o protocolo de tratamento BFM 86M, apresentavam um aumento na mediana, bem como na taxa de sobrevida global. (tabela 16) (Anexo 5)

Figura 3 - Taxa de sobrevida global em 4 anos para uma mediana de sobrevida de 19 meses e mediana de seguimento de 49 meses.

Figura 4a – Taxa de sobrevida global de acordo com a faixa etária para população geral

Figura 4b - Taxa de sobrevida global dos pacientes que apresentavam ou não sangramento

Figura 4c - Taxa de sobrevida global nos pacientes com e sem
Hepatomegalia, ao diagnóstico

Figura 4d – Sobrevida global dos pacientes que entram em remissão ou apresentam falha terapêutica

Figura 4e – Taxa de sobrevida global por protocolo

Tabela 16 – Análise univariada da sobrevida global para a população geral (p
significante)

		n	Mediana Sobrevida global (meses)	Taxa de sobrevida global em 4 anos (%)	p
Idade (anos)	12 a 20	40	21,3	42,3	0,02
	21 a 35	32	26	33,4	
	35	30	4,3	10,7	
Sangramento	Sim	27	7,6	15,2	0,002
	Não	71	25,8	34,2	
Hepatomegalia	Sim	53	9,6	22,2	0,03
	Não	44	26	36,6	
Remissão	Sim	65	9,5	45,5	0,001
	Não	27	1,2	3,6	
Protocolo	BFM 86M	48	36	49,5	0,004
	Lister et al	6	21,7	25	
	Linker et al	40	12	16	
	CHOP	8	5,5	12,5	

4.3.2 Análise Multivariada

Através da análise multivariada foram selecionados variáveis de valor para a sobrevida global: idade (>35 ou <35 anos) e a presença ou ausência de hepatomegalia e sangramento ao diagnóstico. Foi criado um “escore” de risco para recidiva e sobrevida global; pacientes de baixo risco (<35 anos, sem sangramento e sem hepatomegalia) apresentam até 1 fator adverso e os de alto risco (>35 anos, presença de sangramento e hepatomegalia) com mais de um fator. (Figura 5) (Tabela 17)

Figura 5 – Sobrevida global nos pacientes que apresentavam alto e baixo risco

Tabela 17 - Análise multivariada da sobrevida global - score de risco.

Variável		n	Mediana em meses	Sobrevida global em 4 anos (%)	p
Baixo risco	≤ 1 fator*	47	45,2	46,6	0,01
Alto risco	>1 fator	50	7,6	11,3	

* fatores de risco são idade > 35 anos, presença de sangramento, presença de hepatomegalia.

4.4 Avaliação da sobrevida livre de doença para a população geral

4.4.1 Análise univariada

Para uma mediana de seguimento de 49 meses, a mediana da sobrevida livre de doença (SLD) alcançada foi de 18,9 meses. A taxa de sobrevida livre de doença observada em 4 anos foi de 27% (Figura 6). A única variável que se relacionou ao aumento SLD foi a ausência de febre, ao diagnóstico (Figura 7). Demais variáveis clínicas, laboratoriais e relacionadas ao tratamento não mostraram significância estatística em relação ao aumento SLD. (Anexo 6)

Figura 6 – Taxa de sobrevida livre de doença para População geral

Figura 7 – Taxa de sobrevida livre de doença em pacientes com e sem febre

4.5 Frequência das variáveis clínicas e laboratoriais entre os protocolos de tratamento

A frequência das variáveis foi comparada entre os protocolos BFM (n= 48) e linker (n= 40). Febre, associada à maior taxa de SLD, foi mais encontrada no protocolo Linker (59,4 vs 40,6) ($p=0,08$). O subtipo FAB L1 foi mais encontrado no protocolo Linker ($p=0,05$). Pacientes com acometimento SNC, ao diagnóstico (72,7 vs 27,3%), pacientes com maior faixa etária, presença de cariótipo desfavorável (80 vs 20%) e maior expressão de antígenos mielóides (71,4 vs 28,6%) foram mais encontrados no grupo de tratamento BFM, porém sem significado estatístico. Demais variáveis foram distribuídas uniformemente entre os 2 grupos de tratamentos. (Tabela 18)

Tabela 18 - Frequência das variáveis clínicas e laboratoriais entre os protocolos de tratamento

Variável		n	BFM (%)	Linker (%)	p
Idade (anos)	12 a 20	29	51,7	48,3	0,88
	21 a 35	31	58,1	41,9	
	>35	28	53,6	46,4	
Sexo	Masculino	50	48	52	0,16
	Feminino	38	63,2	36,8	
Fadiga	Sim	52	53,8	46,2	0,83
	Não	33	51,5	48,5	
Dor óssea	Sim	24	54,2	45,8	0,88
	Não	61	52,5	47,5	
Cefaléia	Sim	12	41,7	58,3	0,4
	Não	73	54,8	42,5	
Leucoestase	Sim	8	66,7	33,3	0,48
	Não	79	51,9	48,1	
Febre	Sim	32	40,6	59,4	0,08
	Não	53	60,4	39,6	

Sangramento	Sim	21	51,7	42,9	0,66
	Não	64	51,6	48,4	
Hepatomegalia	Sim	45	46,7	53,3	0,26
	Não	39	59	41	
Esplenomegalia	Sim	50	50	50	0,6
	Não	34	55,9	44,1	
Linfadenomegalia	Sim	43	51,2	48,8	0,82
	Não	41	53,7	46,3	
Hemoglobina			45	39	0,44
Leucometria			47	39	0,67
Plaquetas			45	39	0,44
Blastos no sangue periférico			37	34	0,81
Blastos na medula óssea			42	38	0,39
Leucocitose	B>30.000/ T>100.000	36	52,8	47,2	0,96
	Ausente	45	53,3	46,7	
FAB	L1	14	21,4	78,6	0,05
	L2	20	55	45	
Imunofenotipagem	B	58	53,4	46,6	0,9
	T	25	52	48	
Antígenos My	Sim	14	71,4	28,6	0,17
	Não	74	51,4	48,6	
Massa mediastinal	Sim	5	40	60	0,55
	Não	80	53,8	46,3	
Citogenética	Favorável	4	50	50	0,27
	Intermediário	20	50	50	
	Adverso	10	80	20	
Infiltração SNC	Sim	11	72,7	27,3	0,21
	Não	72	52,8	47,2	
DHL >1.000 U/l	Sim	12	58,3	41,7	0,78
	Não	76	53,9	46,1	

4.6 Comparação de aspectos do tratamento: resposta, taxa de recidiva e óbito entre os protocolos.

Em ambos os grupos de tratamento (BFM e Linker), a maior parte dos pacientes recebeu todos os medicamentos planejados. L-asparaginase foi bem aceita por boa parte dos pacientes.

Podemos observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de resposta dos protocolos, porém, observou-se uma maior taxa de resposta (76,7 vs 63,9) ($p=0,21$) e menor recidiva com o protocolo BFM (48,6 vs 38,5%) ($p=0,43$).

Um total de 11 pacientes foi encaminhado ao transplante de medula óssea, onde 9 destes eram do grupo BFM ($p=0,05$). Com relação ao número de óbitos, observou-se um maior número no grupo de tratamento do Linker (59,6 vs 40,4%) ($p=0,001$). (Tabela 19).

Tabela 19 - Comparação de aspectos do tratamento: resposta, taxa de recidiva e óbito entre os protocolos.

	n (%)	BFM (%)	Linker (%)	p
TMO	Sim (11)	81,8	18,2	0,05
	Não (77)	50,6	49,4	
Resposta	Sim (56)	58,9	41,1	0,21
	Não (23)	43,5	56,5	
Recidiva	Sim (34)	52,9	47,1	0,43
	Não (27)	63	37	
Recidiva (local)	M.óssea (24)	45,8	54,2	0,33
	SNC (11)	63,6	36,4	
Óbito	Sim (52)	40,4	59,6	0,001
	Não (36)	75	25	

4.7 Avaliação da resposta com análise de variáveis por protocolo

Podemos observar variação na taxa de resposta em relação à presença ou ausência de algumas variáveis nos pacientes submetidos aos protocolos de tratamento. Pacientes submetidos ao protocolo Linker, com menos de 35 anos de idade apresentavam melhor taxa de remissão (76,9% × 30%) ($p=0,03$). É necessário também verificar que nos 3 grupos etários tratados com o protocolo BFM, o de pior resposta foi o grupo com idade superior a 35 anos. ($p=0,43$). Pacientes sem hepatomegalia, ao diagnóstico, e tratados com BFM apresentaram melhor taxa de resposta ($p=0,02$). O mesmo foi verificado nos pacientes tratados com o protocolo Linker e ausência de infiltração SNC ao diagnóstico ($p=0,02$). (Tabela 20). Demais variáveis não demonstraram impacto na resposta quando analisadas nos dois grupos de tratamento. (Anexo 7).

Tabela 20 – Taxa de resposta com análise de variáveis por protocolo (p significativa)

	n (%)	BFM (%)	<i>p</i>	n	Linker (%)	<i>p</i>
Idade (anos)	12 a 20 (14)	85,7	0,43	13	76,9	0,03
	21 a 35 (18)	77,8		13	76,9	
	>35 (11)	63,6		10	30	
Hepatomegalia	Sim (18)	61,1	0,02	20	65	0,88
	Não (22)	90,9		16	62,5	
Infiltração SNC	Sim (7)	57,1	0,18	3	0	0,02
	Não (36)	80,6		31	67,7	

4.8 Avaliação da sobrevida global com análise de variáveis por protocolo

Pacientes com idade inferior a 35 anos apresentaram aumento significativo de sobrevida global quando tratados com o protocolo BFM 86M ($p=0,01$). (Figura 8). Presença de sangramento, ao diagnóstico, esteve associada à menor SG no grupo BFM e Linker. ($p=0,03$; $p=0,01$, respectivamente). (Figura 9a e 9b). Hepatomegalia, ao diagnóstico, relacionou-se a menor SG nos pacientes tratados com BFM 86M ($p=0,01$). (Figura 10)

O imunofenótipo mostrou importância em relação à SG nos pacientes tratados com o protocolo Linker ($p=0,05$). Assim, em 2 anos de seguimento, não encontramos pacientes vivos com imunofenótipo T tratados com o protocolo Linker.

Infiltração SNC, ao diagnóstico, mostrou menor SG em pacientes tratados com Linker ($p=0,03$), porém com o grupo BFM 86M o mesmo não foi observado ($p=0,35$). (Figura 11)

Pacientes sem leucocitose, ao diagnóstico, associada ao fenótipo B(<30.000) ou T(<100.000), apresentaram maior SG quando tratados com BFM 86M ($p=0,04$) (Figura 12). (Tabela 21) (ANEXO 8)

Figura 8 – Taxa de sobrevida global por faixa etária em pacientes tratados com BFM 86M

Figura 9a – Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem sangramento, tratados com o protocolo BFM 86M.

Figura 9b – Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem sangramento, tratados com o protocolo Linker

Figura 10 – Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem hepatomegalia, tratados com o protocolo BFM 86M

Figura 11 – Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem infiltração do SNC, tratados com o protocolo Linker.

Figura 12 – Taxa de sobrevida global em pacientes, com e sem leucocitose, tratados com o protocolo BFM 86M

Tabela 21 - Avaliação da sobrevida global com análise de variáveis por protocolo

(p significativa)

Variável		BFM 86M				Linker			
		n	Mediana	Sobrevida global em 4 anos (%)	p	n	Mediana	Sobrevida global em 4 anos (%)	p
Idade	12 a 20	15	48	69,8	0,01	14	16	30,7	0,13
	21 a 35	18	48	56,6		13	19	8,4	
	>35	15	9	17,9 (36m)		13	7	10	
Sangramento	Sim	12	10	27,9	0,03	9	7	0,9 (12m)	0,01
	Não	33	48	54,6		31	19	20,9	
Hepatomegalia	Sim	21	12	24,9	0,01	24	11	23,7	0,9
	Não	23	48	66,7		16	17	6,8	
Leucocitose	Sim	19	12	35,4	0,04	17	13	12,9	0,93
	Não	24)	48	67,2		21	11	15,6	
Imunofenótipo	B	31	35	49,9	0,87	27	16	19,3	0,05
	T	13	48	61,5		12	9	0 (24m)	
Infiltração SNC	Sim	8	22	23,1	0,35	3	-	-	0,03
	Não	38	48	56,3		34	14	16	
DHL >1.000	Sim	7	18	42,9	0,63	5	10	0 (12m)	0,05
	Não	41	48	50,3		35	14	18,5	

4.9 Avaliação da sobrevida livre de doença com variáveis estratificadas por protocolo

Observamos uma nítida superioridade do protocolo BFM sobre o protocolo Linker com relação à SLD quando analisadas as variáveis: idade, sexo, hepatomegalia (ao diagnóstico), antígenos mielóides, imunofenótipo T e infiltração SNC (Figura 13,14,15,16,17). Pacientes entre 21 e 35 anos, do sexo feminino, sem hepatomegalia ao diagnóstico, sem expressão de antígenos mielóides e pertencentes ao imunofenótipo T apresentaram aumento de SLD quando tratados com o protocolo BFM 86M. (Tabela 22)

Pacientes sem infiltração SNC, ao diagnóstico, apresentaram tendência à maior SLD quando tratados com BFM 86M ($p=0,06$).

Em relação às demais variáveis, não observamos superioridade de um protocolo sobre o outro. (Anexo 9)

Figura 13 – Sobrevida livre de doença nos pacientes cuja faixa etária era de 21 a 35 anos.

Figura 14 – Sobrevida livre de doença nos pacientes do sexo feminino

Figura 15 – Taxa de sobrevida livre de doença nos pacientes que se caracterizavam por ausência de hepatomegalia ao diagnóstico.

Figura 16 – Taxa de sobrevida livre de doença nos pacientes que se caracterizavam por ausência da expressão de antígenos mielóides

Figura 17 – Taxa de sobrevida livre de doença nos pacientes que apresentavam fenótipo T

Tabela 22 - Avaliação da sobrevida livre de doença com variáveis
estratificadas por protocolo (p significativa)

		Protocolo BFM 86M			LINKER			
Variável		n	Mediana	Sobrevida livre de doença em 4 anos (%)	n	Mediana	Sobrevida livre de doença em 4 anos (%)	P
Idade (anos)	12 a 20	13	18	46,1	10	27	26,7	0,79
	21 a 35	15	60	51	11	15,3	12	0,03
	> 35	7	17,8	0 (24m)	4	19,2	35,7	0,67
Sexo	Homem	17	20,2	26,7	17	25,6	28,8	0,76
	Mulher	18	60	59	8	10,5	0 (12m)	0,01
Hepatomegalia	Sim	11	18		15	17		0,73
	Não	21	47		10	13		0,05
Antígeno	Sim	9	18		3	-		0,12
MY	Não	26	47		22	16		0,04
Imunofenótipo	B	25	18		19	17		0,76
	T	9	48		5	16		0,01

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A LLA do adulto é uma doença heterogênea e seu tratamento é, particularmente, um desafio para grande parte dos onco-hematologistas. As principais características clínicas e biológicas da doença são, em parte, decorrentes da infiltração maciça da medula óssea e de outros órgãos. O nosso estudo compreendeu a análise retrospectiva de prontuários médicos entre os anos de 1990 e 2005. Procuramos analisar as características clínico-laboratoriais, fatores prognósticos e protocolos de tratamento para LLA do adulto realizados no serviço de hematologia da universidade de São Paulo.

Excluídos da análise os casos diagnosticados como LLA L3 (FAB) ou B IV(EGIL) e optando por prontuários com informações suficientes e relevantes, selecionamos 102 pacientes. Com uma mediana de seguimento de 49 meses, observamos uma idade média de 30,6 anos e predominância de acometimento no sexo masculino (55,9%). Aproximadamente 60% dos pacientes apresentaram fadiga, sendo este o sintoma mais comum ao diagnóstico. As organomegalias foram encontradas em torno da metade dos pacientes avaliados. Outros achados clínicos, ao diagnóstico, também foram frequentemente encontrados; tais como febre, sangramento, dor óssea e cefaléia.

A presença de leucemia extra-medular mostrou como principal sítio de acometimento o SNC (11,8%), seguido do mediastino(6,1%). Testículo, pele, rim e pulmão foram acometidos em número desprezível de pacientes.

Presença de leucocitose, associada ao imunofenótipo (B e >30.000, T e >100.000), foi observada em 38% dos pacientes e em somente 1 paciente não foi

verificado a presença de blastos no SP. A maior parte dos pacientes apresentou fenótipo B (70%), dentre os quais encontramos maior incidência de antígenos mielóides.

Menos que a metade dos pacientes apresentou cariótipo avaliável; onde, excetuando-se a citogenética normal, a presença da translocação t (9;22) foi a alteração mais encontrada (20% dos pacientes avaliados).

Os achados clínicos e laboratoriais descritos, embora tenham sofrido algum tipo de “viés” de seleção (examinador) e/ou de aferição (médico), assemelham-se a dados da literatura mundial^{80,81,82,94,95}. Estes dados, assim como os referentes à terapêutica, não puderam ser comparados com outros em nosso meio. Diferente da LLA da criança, aonde dispomos de dados do Brasil, não encontramos dados relevantes relacionados à doença no adulto.

Quando comparamos nossa casuística com a de outros grupos de tratamento, algumas observações fazem-se necessárias. A faixa etária mediana de nossa população (25 anos) foi inferior à encontrada em outros grupos de tratamento. Neste contexto, o regime de tratamento desenvolvido por Kantarjian *et al* apresenta resultados notórios com 22% dos pacientes apresentando mais que 60 anos de idade⁹⁴. Sexo masculino, descrito em nosso estudo e na maior parte das séries publicadas, foi mais acometido. Aspectos clínicos e constitucionais encontrados neste trabalho também se assemelham aos encontrados em outros estudos. Em alguns estudos^{80,82,95} a presença de massa mediastinal foi o dobro ou triplo da encontrada em nossos pacientes; por um outro lado, dados referentes à infiltração SNC, ao diagnóstico, mostraram o contrário(11% Vs 6%). A incidência de Pacientes com leucometria elevada ($>30000/\text{mm}^3$), ao diagnóstico, e a proporção encontrada

entre o fenótipo B e o T (B/T = 2,3) concordaram com o observado por outros grupos. A expressão de antígenos mielóides, diferentemente, mostrou-se menor em nosso trabalho.

Apesar do reduzido número de pacientes identificados como portadores da t(9;22), a proporção relativa destes encontra-se no esperado para a LLA do adulto conforme demonstrado por outros grupos de tratamento.

Constatamos, para nossa população geral, uma taxa de remissão após a fase de indução de 70,7% . As taxas de SG e SLD em 4 anos foram de 30,5% e 27% respectivamente. Comparados com estudos importantes, destacados na tabela 7, observamos que nossos resultados são parecidos com os obtidos por outros grupos de tratamento.

Enfatizamos a idade, fator prognóstico conhecido e destacado em vários estudos^{38,39,40,43,80,81,82,85,94,96,97}, como dado importante na avaliação da taxa de remissão e SG de nossos pacientes.

Observamos em nosso estudo que pacientes sem infiltração SNC, ao diagnóstico, apresentaram melhores taxas de remissão à terapia de indução, porém sem aumento de SG. Na procura de identificar a presença de doença no SNC como fator prognóstico adverso, pesquisadores do grupo UKALL XII / ECOG E2993 verificaram que pacientes sem infiltração apresentaram melhor taxa de SG¹⁰⁰. Estudo demonstrado por Burger B *et al*³⁵ mostrou que o “*status*” do SNC em crianças, ao diagnóstico, está relacionado à SLE. No primeiro estudo (UKALL XII/ECOG E2993), identificamos que os pacientes com infiltração SNC também apresentavam maiores leucometrias, imunofenótipo T e maior incidência de massa

mediastinal. De forma diversa, o grupo francês LALA não identificou o acometimento do SNC como fator prognóstico independente⁸².

Os achados de hepatomegalia e sangramento, relacionados à menor SG para a população geral, são provocativos. Apesar de não serem fatores prognósticos reconhecidos, não podemos de todo negligenciá-los. Na análise do regime de tratamento Hyper-Cvad, os autores encontraram a relação entre hepatomegalia e menor SG; bem como plaquetopenia associada ou não a sangramento e menores taxas de SG e SLD⁹⁴. Gaynor *et al* encontrou o achado de hepatomegalia associado a menor taxa de resposta e mais óbitos durante a terapia de indução, apesar dos pacientes também apresentarem-se com outras visceromegalias e hipoalbuminêmicos⁹⁷. O grupo Pethema em seu trabalho com pacientes idosos e sem a translocação t(9;22) observou, naqueles com hepatomegalia, uma maior incidência de óbito na indução²⁶. Ao interpretarmos o aumento visceral como decorrente da elevada carga tumoral e considerarmos este dado proporcional à leucometria (fator prognóstico conhecido), pode-se considerar a associação entre hepatomegalia e menor SG; Porém, admitindo o raciocínio anterior, esplenomegalia e linfadenopatia deveriam ter o mesmo efeito na redução da SG. Com relação ao sangramento, podemos admitir que o mesmo advenha de uma maior infiltração medular, e, por conseguinte, plaquetopenia.

A resposta ao tratamento de indução esteve em nosso estudo relacionada ao aumento da sobrevida global. Apesar deste dado não ter sido reproduzido por análise multivariada, sabe-se que resposta e, principalmente, remissão precoce é fator prognóstico independente para SLD e SG^{14,43,99}. Análise da terapia de indução

em 1500 pacientes adultos, não obstante, não encontrou a taxa de remissão em 4 semanas (resposta precoce) como fator associado a maior SG⁴⁰.

Na apreciação dos protocolos em nosso trabalho, apesar de verificarmos características clínicas e laboratoriais mais adversas no grupo de tratamento BFM, constatamos uma maior taxa de resposta e sobrevida global em 4 anos quando comparamos este com o protocolo Linker.

Podemos constatar que ao distribuímos as variáveis clínicas e laboratoriais por protocolo de tratamento, os resultados também favorecem o grupo BFM. Apesar do número reduzido de pacientes em cada braço de tratamento, após a estratificação, é nítida a sua superioridade. É importante enfatizar os bons resultados alcançados na faixa etária entre os 12 e 20 anos, onde comparação com o protocolo original descrito por Reiter *et al*/ mostra semelhantes taxas de cura em torno de 70%³². Ao contrastarmos esses dados com os resultados obtidos pelo protocolo Linker, verificamos uma redução em mais que 50% nas taxas de sobrevida na faixa etária descrita. Entre 21 e 35 anos encontramos resultados satisfatórios com o tratamento BFM, desenhado para a LLA da criança e adolescente, e resultados desapontadores com o protocolo Linker. Acima dos 35 anos, os resultados para ambos foram frustrantes. A observação desses dados nos remete a questão de que adultos jovens (<35 anos) e, principalmente, adolescentes deveriam ser tratados com protocolos pediátricos para LLA^{42,101,102}.

Observamos novamente que hepatomegalia e sangramento foram fatores prognósticos no julgamento dos protocolos corroborando a análise dos dados para a população geral. Interessante também observar que leucometria, fator prognóstico reconhecido, surgiu como dado preditor nos pacientes tratados com o protocolo BFM

86M. Assim, pacientes sem hepatomegalia, na ausência de sangramento e sem leucocitose (B >30.000 e T >100.000), ou seja, com menor carga tumoral, beneficiaram-se com o tratamento BFM.

Todos os pacientes com imunofenótipo T, embora em pequeno número (n=9), tratados com o protocolo Linker foram a óbito com menos de 2 anos do diagnóstico. Identificamos que o protocolo em questão não utilizava ciclofosfamida na indução; levando-nos a especular que a ausência da droga fosse uma das causas do insucesso⁴³. O autor, em seu primeiro trabalho(Linker *et al*, 1987), não identificou o imunofenótipo como fator determinante na duração da remissão³³. Não obstante, em análises posteriores, identificou pacientes com fenótipo T (n=18) que apresentavam tendência a maior tempo de remissão quando comparados a outros com LLA B CALLA positivo^{39,103}. Pacientes com imunofenótipo T quando comparados ao B, tratados com o protocolo BFM 86M em nosso estudo, apresentaram melhores taxas de SG, porém sem significado estatístico. Outros trabalhos, por conseguinte, também identificam o imunofenótipo T como fator prognóstico favorável^{32,40,104}. Trabalho desenvolvido pelo grupo GIMEMA identificou expressão de CD34 e antígenos mielóides como fatores prognósticos adversos em LLA-T¹⁰⁵. No nosso grupo, acima destacado, dos 9 pacientes tratados com o protocolo Linker, a expressão de CD34 e antígenos mielóides foram desprezíveis. Desta forma, apesar do número pequeno de pacientes e contrário aos dados de literatura, nossos dados para LLA T do adulto com o protocolo Linker são muito ruins.

Em nota, podemos relatar que os pacientes (n=3) com doença no SNC, ao diagnóstico, que utilizaram o protocolo Linker com radioterapia de 28Gy foram a

óbito. Devido a isto esse tratamento foi associado a melhor taxa de resposta e aumento de SG nos pacientes sem infiltração SNC(n=34). O número reduzido de pacientes acima, para efeito de comparação, não permite qualquer tipo de conclusão quanto à efetividade do protocolo na prevenção da doença no SNC.

Conclui-se, portanto, que o protocolo BFM 86M, neste estudo, é superior ao protocolo Linker *et al*/ no que se refere à remissão completa, sobrevida livre de doença e sobrevida global.

A idade mostrou-se como poderoso e principal fator prognóstico neste estudo. Remissão completa, após tratamento da primeira fase de indução (maior parte dos protocolos apresentam 2 fases de indução), é importante fator prognóstico na avaliação da SG. Não foi possível avaliar remissão completa precoce (<4 semanas)¹⁴, porém todos os pacientes que responderam tardiamente (durante ou após a segunda fase de indução) apresentaram recidiva precoce.

Infiltração SNC, hepatomegalia e sangramento, ao diagnóstico, identificados em nosso estudo como fatores prognósticos necessitam serem validados em estudos subseqüentes.

Baseado em nossos achados, sugerimos que a LLA do adolescente / adulto jovem (12 a 35 anos), sem fatores prognósticos adversos¹⁴, deva ser tratada com o rigor dos protocolos pediátricos⁴². Como já demonstrado em nosso estudo, o protocolo BFM 86M nesta faixa etária apresentou taxas de SG superiores às encontradas na LLA do adulto. Sugestões com o intuito de aperfeiçoar ainda mais as curvas de sobrevida seriam o uso de fator de crescimento leucocitário durante o tratamento de indução / consolidação, radioterapia profilática SNC com doses

reduzidas (12 a 18Gy) em pacientes de risco³² e o uso da forma “peguilada”(liberação lenta) da L- asparaginase na terapia de indução^{53,54}.

Adultos jovens com fatores prognósticos adversos¹⁴ (principalmente com presença do cromossomo Ph) e que tenham doador aparentado devem ser encaminhados para realização do TMO alogênico em primeira remissão^{81,82}. Baseado em observações do grupo alemão GMALL¹⁹, sugerimos que, se possível, pacientes adultos jovens sem fatores de risco (Ex: ph -) tenham sua doença residual mínima investigada após a fase de consolidação do tratamento quimioterápico. Assim, pacientes com persistência de MDR e com doador também devem ser encaminhados para TMO alogênico.

Pacientes adultos com maior faixa etária (> 35 anos) devem ter seu tratamento reavaliado em relação à forma de abordagem atual. Enquanto que protocolos de quimioterapia produzem taxas de cura insatisfatórias, o transplante alogênico acrescenta morbi-mortalidade proibitivas. Assim, a terapia alvo surge de forma promissora, com o intuito de tornar o tratamento mais efetivo e menos tóxico nesses pacientes. Conforme a observação de que a expressão de CD 20 aumenta com a idade⁶³, podemos sugerir que o rituximab (anti-CD 20) deva ser incorporado ao tratamento quimioterápico de pacientes com LLA imunofótipo B em todas as faixas etárias, principalmente em idosos, segundo indicam estudos preliminares^{63,64,65}. A utilização de Outros anticorpos monoclonais aguarda ainda resultados mais consistentes.

Seguindo o raciocínio anterior, todos os pacientes com LLA ph + devem receber o inibidor de tirosino-quinase mesilato de imatinibe (glivec®) associado ao tratamento quimioterápico durante fase de indução. Pacientes jovens com doador

aparentado devem ser direcionados ao TMO alogênico e seguir, após, com glivec de forma indefinida⁶⁹. Aqueles sem doador aparentado devem utilizar o imatinibe associado ao tratamento quimioterápico^{69,70,106,107}.

Considerando que a incidência do cromossomo ph aumenta com a idade, pode-se concluir que o imatinibe está especialmente indicado nesta faixa etária. Conforme indicam alguns estudos, o tratamento da LLA ph+ do idoso deve ser o menos tóxico possível sem comprometer o efeito anti-leucêmico. Para exemplificar; alguns grupos de tratamento sugerem imatinibe como monoterapia¹⁰⁸ e outros com corticoterapia associada^{71,72}.

O tratamento da LLA T, principalmente T precoce, deve também ser reavaliado quanto à incorporação do quimioterápico nelarabina e/ou do anticorpo monoclonal alemtuzumabe (anti CD52). A clofarabina, já utilizada em protocolos pediátricos, também pode ser uma opção.

A utilização do TMO alogênico não relacionado para pacientes jovens e do mini transplante alogênico para aqueles com idade mais avançada deve ser avaliada quanto ao risco inerente ao procedimento.

Levando-se em conta a heterogeneidade da doença e a condição clínica do paciente, novas estratégias terapêuticas adaptadas ao risco irão emergir. Desta forma, a abordagem ao paciente será cada vez mais específica e individualizada. Estudos subseqüentes serão necessários para avaliar o futuro da quimioterapia frente à terapia alvo, o papel do transplante na era dos tratamentos específicos, a doença residual mínima como direcionamento terapêutico e, por fim, o impacto dessas medidas na nossa população.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

1. Aspectos clínicos e laboratoriais da LLA do adulto identificados em nossa população assemelham-se aos encontrados na literatura mundial; à exceção da menor presença de massa mediastinal, maior taxa de infiltração de SNC e menor expressão de antígenos mielóides nos linfoblastos.

2. As taxas de resposta completa à terapia de indução, sobrevida global e sobrevida livre de doença para a população geral foram respectivamente de 70,6%, 30,5% e 27%.

Estes resultados são semelhantes aos descritos nos principais grupos de tratamento para LLA do adulto.

3. Para a população geral, foram identificadas como variáveis relacionadas com prognóstico:

- Idade foi identificada como principal fator prognóstico, sendo determinante na taxa de resposta ao tratamento de indução e sobrevida global ($p=0,03$; $p=0,01$ respectivamente)

- A Infiltração SNC foi determinante na taxa de resposta ao tratamento de indução ($p=0,03$)

- Carga tumoral (Ex: hepatomegalia / sangramento) esteve relacionada à menor sobrevida global ($p=0,01$)

- Resposta ao tratamento de indução esteve relacionada à maior sobrevida global através de análise univariada ($p=0,001$)

4. As taxas de resposta completa à terapia de indução e sobrevida global em 4 anos para a população tratada com BFM86M foram respectivamente de 76,7% e 49,5%. Observamos taxa de SG em 4 anos de 69,8% para o grupo na faixa etária de 12 a 20 anos.

5. As taxas de resposta completa à terapia de indução e sobrevida global em 4 anos para a população tratada com Linker *et al* foram respectivamente de 63,9% e 16%. LLA-T apresentou resultados insatisfatórios com este protocolo, sendo este dado discordante da literatura.

6. O protocolo BFM 86M foi superior ao protocolo Linker *et al* em relação à sobrevida global ($p=0,004$). Especialmente na faixa etária entre 21-35 anos, observamos aumento de sobrevida livre doença nos pacientes tratados com BFM 86M ($p=0,03$)

ANEXOS

7. Anexos

Anexo1 – Protocolos Lister *et al* (OPAL) (A) e CHOP (B)

A.

Fármaco	Dose	Dias
Indução / Consolidação		
Vincristina	2mg IV	0, 14, 28, 42*
Doxorrubicina	30mg/m ² IV	0, 14, 28, 42*
L-asparaginase	10.000 UI/m ² IV	0 a 14
Prednisolona	40 mg VO	1 a 30
Methotrexate ¹	12,5 mg IT	Início D 7 (Semanal) (7 aplicações)
Dexametasona	2 mg IT	Idem (acima)
Radioterapia	24Gy	50 a 70
Manutenção ²		
Mercaptopurina	75 VO	Diário
Methotrexate	30 mg VO	Semanal
Ciclofosfamida	300 mg VO	Semanal

* = Avaliação da remissão completa, através do mielograma, era realizado no D 29. Se houvesse persistência de infiltração leucêmica, 2 doses de vincristina e doxorrubicina eram acrescidas com intervalo de 14 dias.

1= Se infiltração SNC, ao diagnóstico, a quimioterapia intratecal era realizada 2 vezes por semana e era acrescido citarabina 50 mg até líquido negativo.

2= O tratamento de manutenção tinha duração de três anos.

B.

Fármaco	Dose	Dias
Indução		
Vincristina	2mg IV	1, 15, 28, 42**
Daunoblastina	50mg/ m2 IV	1, 15, 28, 29**, 42**
Ciclofosfamida	450 mg/ m2	1, 15, 28, 42**
Prednisona	60mg/m2 VO	1 a 28
Methotrexate*	12 mg IT	8, 15, 22, 29, 36, 43
Dexametasona	2 mg IT	8, 15, 22, 29, 36, 43
Radioterapia*	18Gy	36 a 50
Consolidação		
Ciclos 3, 6, 9		
Daunoblastina	50mg/m2 IV	1, 2
Vincristina	2mg IV	1, 8
Prednisona	60mg/m2 VO	1 a 14
Ciclos 1, 4, 7		
Teniposide	165mg/m2 IV	1, 4, 8, 12
citarabina	300mg/m2 IV	1, 4, 8, 12
Ciclo 2, 5, 8		
Metotrexato	690mg/ m2 IV	Em 3 h
Ac. Folínico	15mg/ m2 IV 6/6h	24h após Metotrexato
Manutenção		
6 mercaptopurina	75mg/ m2 VO	30 meses
Metotrexato	20mg/ m2 IM/sem.	30 meses

* Pacientes com infiltração SNC, ao diagnóstico, receberiam radioterapia com 28 Gy mais metotrexato semanal por 10 semanas durante indução / consolidação e, após, na manutenção, mensal por 1 ano.

** Pacientes com linfoblastos >5% no 28º dia indução receberiam doses adicionais dos medicamentos assinalados.

Anexo 2 – Características laboratoriais da população estudada

Variável		Nº (%)
Hemoglobina (mg /dl)	Média	8,5
	Mediana	8,5
	Máximo	16
	Mínimo	3,9
Plaquetas (mm ³)	Média	76275,8
	Mediana	47.000
	Máximo	409.000
	Mínimo	4.000
Leucócitos (mm ³)	Média	84341,2
	Mediana	262.000
	Máximo	649.000
	Mínimo	300
Linfoblastos/ mm3 (sangue periférico / medula óssea)	Média	58,6/ 84,5
	Mediana	70 / 90
	Máximo	99 / 100
	Mínimo	0/ 28
FAB	L1	22/ 50
	L2	22/ 50
Imunofenótipo B/T (EGIL)	BI / TI	11 (16,4) / 4 (13,8)
	BII / TII	28 (41,8) / 10 (34,5)
	BIII / TIII	28 (41,8) / 5 (17,2)
	TIV	10 (34,5)
Antígenos mielóides		14 (13,7)
Citogenética	Prognóstico Bom	4 (10)
	Intermediário	26 (65)
	Adverso	10 (25)
Infiltração SNC		11 (11,8)
Massa mediastinal		6 (6,1)
DHL >1.000 U/l		14 (13,7)

Anexo 3 – Correlação da citogenética e imunofenotipagem com o prognóstico dos pacientes^{14,15}

Citogenética (C)	Imunofenotipagem (I)	Prognóstico
46,XY,t(9;22)(q34;q11)[4]/46,XY[38]	BI + CD 33	Adverso (C)
46,XX[13]	BIII	Intermediário
46,XY[11]	TII	Adverso (I)
48~49, inc [5]/46,XX[2]	BII + CD33	Intermediário
46,XX[10]	BIII	Intermediário
46,XX[52]	TIV	Adverso (I)
46,XX[7]	BI	Adverso (I)
46,XX[25]	TIV + CD13	Adverso (I)
56~57,inc[5]/46,XY[10]	BIII	Intermediário
46,XY[18]	TII	Adverso (I)
48,XX,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11),inc[7]	BII	Adverso (C)
46,XX[11]	BII	Intermediário
47,XX,+m[31]	BIII	Intermediário
46,XY[12]	TII	Adverso (I)
46,XX,t(9;22)(q34;q11)[2]/46,XX[13]	BIII + CD33	Adverso (C)
46,XX[10]	BII	Intermediário
46,XX,t(9;22)(q34;q11)[7]	BII	Adverso (C)
46,XX[10]	BIII	Intermediário
46,XY[11]	BII	Intermediário
49,XY,+18,+21,+21[6]	BII	Intermediário
46,X,-X,t(3;?)(q24;?),-9,+21[4]/46,XX[3]	BIII + CD13	Intermediário
46,XX,t(9;22)(q34;q11)[10]	BII + CD13 + CD33	Adverso (C)

ATM / (PCR = bcr/abl+)	BIII	Adverso
71~91inc[8]	TII	Favorável (C)
46,XY,t(10;11)(p13;q21)[7]/ 46,XY[6]	Bifenotípica (B+T)	Adverso (I)
46,XY,+der(2)add(q24),-4,- 7,add(12)(q24),+3m[7]/ 46,XY[5]	BI	Adverso (C+I)
46,XY[10]	BIII	Intermediário
RT PCR P/ bcr/abl ++	TII + CD33	Adverso (C+I)
46,XX,t(1;19)(q13;p13)[10]	BII	Adverso
54~58,inc[6]	BIII	Intermediário
46XYadd(19)(p13){11}/46,XY[3]	TII	Adverso (I)
46,XX,t(4;11)(q21;q23)[17] / 46,XX[3]	BI	Adverso (C+I)
70~90,inc[5] /46,XY[10]	TIV	Favorável (C)
46,XY[18]	BII	Intermediário
46,XY,t(9;22)(q34;q11)[18] / 46,XY[4]	BIII	Adverso
46,XY[10]	TI	Adverso (I)
47,XY,+21c[10]	BI	Adverso (I)
48inc[13] /46,XY[2]	BIII	Intermediário
46,XY[15]	BII + My	Intermediário
46,XY[6]	TI	Adverso (I)

Anexo 4 – Análise univariada da taxa de resposta terapêutica para a
população geral (p não significante)

Variável		Remissão (%)	p
Sexo	Masculino	73,1	0,56
	Feminino	67,5	
Dor óssea	Sim	69,2	0,87
	Não	71	
Cefaléia	Sim	64,3	0,58
	Não	71,6	
Febre	Sim	77,1	0,26
	Não	66	
Sangramento	Sim	68,2	0,79
	Não	71,2	
Hepatomegalia	Sim	64,4	0,21
	Não	76,7	
Esplenomegalia	Sim	66	0,26
	Não	77,1	
Linfadenopatia	Sim	67,4	0,51
	Não	73,8	
Leucocitose	B >30.000 e T >100.000	63,9	0,21
	B < 30.000 e T <100.000	76,6	
Leucoestase	Sim	71,4	0,95
	Não	70,4	
FAB	L1	76,2	0,78
	L2	72,2	
Imunofenótipo T	T1	75,1	0,95
	T2	57,1	
	T3	60,5	
	T4	62,5	

Antígenos My	Sim	71,4	0,94
	Não	70,5	
Massa mediastinal	Sim	100	0,18
	Não	69	
Citogenética	Favorável	50	0,18
	Intermediário	76	
	Adverso	44,4	
DHL >1000	Sim	90,9	0,12
	Não	67,9	
Protocolo	BFM 86M	76,7	0,08
	Lister et al	100	
	Linker et al	63,9	
	CHOP	42,9	

Anexo 5 – Análise univariada da sobrevida global para a população geral

(p não significante)

		n	Sobrevida global Mediana	Sobrevida global em 4 anos (%)	p
Sexo	Masculino	57	20,5	29,5	0,82
	Feminino	45	19,1	51,8	
Fadiga	Sim	57	9,9	26,4	0,25
	Não	41	23,1	32	
Dor óssea	Sim	28	22,6	35,5	0,23
	Não	70	9,9	25,7	
Cefaléia	Sim	15	22,6	40,8	0,49
	Não	83	16,2	26,2	
Febre	Sim	38	12	18,6	0,24
	Não	60	22,6	35,5	
Esplenomegalia	Sim	58	16,5	30,1	0,99
	Não	44	19,1	27	
Linfadenopatia	Sim	51	14,8	28,8	0,89
	Não	46	16,5	29,1	
Leucoestase	Sim	8	8,7	15,6	0,32
	Não	90	20,5	29,6	
Leucocitose	B>30.000/ T>100.000	39	9,9	-	0,09
	B<30.000/ T<100.000	53	23,1	-	
FAB	L1	22	20,5	28,4	0,29
	L2	22	9,73	15,4	

Imunofenótipo	B1/ T1	11/2	27,3/26	11,2/50	0,19/0,24
	BII/ TII	28/9	12/1	25,7/10	
	BIII/ TIII	28/3	22,6/9,9	45,7/33,3	
	TIV	6	7,9	33,3	
Antígenos My	Sim	14	-	55,4	0,1
	Não	88	16,2	27,3	
Citogenética	Favorável	4	2,9	-	0,32
	Intermediário	20	19,1	17,1	
	Adverso	4	54	52,9	
Massa mediastinal	Sim	6	7	16,7	0,27
	Não	92	19,1	29,3	
DHL >1.000 U/I	Sim	14	8,7	20,4	0,29
	Não	88	21,3	32,3	
Doses de L-asparaginase	>10 doses	62	22,6	31,9	0,12
	<10 doses	23	-	50,1	

Anexo 6 – Análise univariada da sobrevida livre de doença para a população geral (p não significante)

		n	Mediana (meses)	Sobrevida livre de doença em 4 anos (%)	p
Idade	12 a 20	32	18,9	23,1	0,53
	21 a 35	26	19,5	35,5	
	>35	12	15,7	14	
Fadiga	Sim	31	17,3	25,3	0,37
	Não	29	27,2	31,5	
Dor óssea	Sim	18	47,1	43,7	0,24
	Não	42	16,7	22,5	
Cefaléia	Sim	9	-	64,7	0,18
	Não	51	17,6	21,8	
Febre	Sim	26	16,5	11	0,01
	Não	34	49	43,9	
Sangramento	Sim	1	6,4	35,9	0,24
	Não	46	19,5	29,1	
Leucoestase	Sim	5	6,2	20	0,19
	Não	55	19,8	28,8	
Hepatomegalia	Sim	28	17,6	20	0,38
	Não	32	29	38,8	
Esplenomegalia	Sim	35	19,8	30,9	0,29
	Não	25	16,5	28,1	

Linfadenopatia	Sim	30	27,2	21	0,46
	Não	30	16,8	35,3	
Leucocitose	B>30.000/T>100.000	25	7,3	-	0,2
	B<30.000/T<100.000	39	19,8	-	
FAB	L1	16	18,9	21,6	0,38
	L2	12	16,7	-	
Imunofenótipo	BI/TI	11/	27,3/26	-	0,19/0,24
	BII/TII	28/9	12/1	-	
	BIII/TIII	28/3	22,6/9,9	-	
	TIV	6	7,9	-	
Antígenos My	Sim	10	19,5	38,9	0,65
	Não	53	18,9	24,4	
Massa mediastinal	Sim	4	16,3	35,7	0,92
	Não	56	19,5	27,7	
Citogenética	Favorável	2	29	8,3(24m)	0,96
	Intermediário	18	17,3	5,2(48m)	
	Adverso	4	17,6	0(36m)	
Infiltração SNC	Sim	4	2,9	25(24m)	0,22
	Não	55	17,6	28,9	
DHL>1000	Sim	9	16,5	46,8	0,91
	Não	54	19,5	25,6	
Doses L-asparaginase	Sim	38	7,5	33,6	0,36
	Não	20	16,7	32,3	

	BFM 86M	33	19,5	
Protocolo	Lister et al	6	16,5	0,58
	Linker et al	21	17,3	
	CHOP	3	18,9	

Anexo 7 – Taxa de resposta com análise das variáveis pelos protocolos

BFM 86M e Linker (p não significante)

Variável		n	BFM (%)	p	n	Linker (%)	p
Sexo	Masculino	22	72,7	0,52	24	75	0,05
	Feminino	21	81		12	41,7	
Fadiga	Sim	25	72	0,28	22	54,5	0,14
	Não	15	86,7		14	78,6	
Dor óssea	Sim	12	83,3	0,56	10	60	0,76
	Não	28	75		26	65,4	
Cefaléia	Sim	5	80	0,89	6	50	0,44
	Não	35	77,1		30	66,7	
Leucoestase	Sim	4	50	0,16	1	100	0,45
	Não	36	80,6		35	62,9	
Febre	Sim	11	81,8	0,69	18	72,2	0,3
	Não	29	75,9		18	55,6	
Sangramento	Sim	9	77,8	0,98	7	42,9	0,2
	Não	31	77,4		29	69	
Esplenomegalia	Sim	22	72,7	0,42	23	60,9	0,6
	Não	18	83,3		13	69,2	
Linfadenopatia	Sim	20	70	0,26	19	63,2	0,92
	Não	20	85		17	64,7	
FAB	L1	3	100	0,37	10	70	0,81
	L2	9	77,8		8	75	
Imunofenótipo	B	28	82,1	0,6	26	69,2	0,18
	T	12	75		9	44,4	
Antígenos My	Sim	10	70	0,56	4	75	0,62
	Não	33	78,8		32	92,3	
Massa mediastinal	Sim	2	100	0,43	1	100	0,45
	Não	38	76,3		35	62,9	
Citogenética	Favorável	2	50	0,1	2	50	0,98
	Intermediário	10	90		9	44,4	
	Adverso	7	42,9		2	50	
DHL >1000	Sim	6	100	0,15	3	66,7	0,92
	Não	37	73		33	63,7	

Anexo 8 - Avaliação da sobrevida global com análise das variáveis pelos protocolos BFM 86M e Linker (p não significante)

		BFM 86M				Linker			
		n	Mediana	Sobrevida global em 4 anos (%)	p	n	Mediana	Sobrevida global em 4 anos (%)	p
Sexo	Masculino	24	48	55,1	0,65	26	14	23,4	0,16
	Feminino	24	31	45,8		14	11	0(24m)	
Fadiga	Sim	28	27	36,8	0,24	24	10	10,8	0,9
	Não	17	48	62,7		16	24	22,5	
Dor óssea	Sim	13	48	61,1	0,32	11	20	20,4	0,32
	Não	32	28	40,5		29	10	14,2	
Cefaléia	Sim	5	48	77,8	0,25	7	25	34,6	0,26
	Não	40	29	43,4		33	11	12	
Leucoestase	Sim	4	19	35,7	0,7	2	12	0 (12m)	0,23
	Não	1	34	48,3		38	12	16,9	
Febre	Sim	13	12	40	0,37	19	16	14,4	0,72
	Não	2	48	50,2		21	11	16,8	
Esplenomegalia		25	26	39,9	0,28	25	12	23,7	0,42
	Não	9	48	59,2		15	13	6,7	
Linfadenopatia	Sim	22	48	60,3	0,27	21	13	12,9	0,98
	Não	2	24	35,8		19	12	18,7	
FAB	L1	3	48	66,7	0,3	11	-	-	0,89
	L2	11	14	27,2		9	-	-	
Antígenos My	Sim	10	34	45,6	0,77	4	48	71,4	0,08
	Não	38	35	49,5		36	12	10,8	
Massa Mediastinal	Sim	2	48	50	0,98	3	9	0 (12m)	0,13
	Não	43	33	47,1		37	13	17,4	
Citogenética	Favorável	2	-		0,02	2	24	0 (24m)	0,89
	Intermediário	10	25	25,9		10	12	10	
	Adverso	8	48			2	-	-	

**Anexo 9 - Avaliação da SLD com variáveis estratificadas pelos protocolos
BFM 86M e Linker (p não significante)**

		BFM 86M		Linker		p
		n	Mediana	n	Mediana	
Fadiga	Sim	18	16	13	9	0,54
	Não	14	48	12	17	0,12
Dor óssea	Sim	11	47	9	18	0,36
	Não	21	17	16	17	0,39
Cefaléia	Sim	4	48	5	18	0,62
	Não	28	18	20	16	0,17
Leucoestase	Sim	2	3	1	4	0,81
	Não	30	20	24	17	0,29
Febre	Sim	9	3	13	17	0,8
	Não	23	34	12	16	0,41
Sangramento	Sim	7	48	2	3	0,13
	Não	25	20	23	17	0,24
Esplenomegalia	Sim	16	20	16	17	0,7
	Não	16	34	9	13	0,11
Linfadenomegalia	Sim	15	48	12	17	0,06
	Não	17	16	13	13	0,99
Leucocitose	Sim	12	13	11	6	0,41
	Não	21	47	12	17	0,16
FAB	L1	3	48	9	6	0,22
	L2	8	7	6	17	0,86
Massa méd.	Sim	2	-	1	-	0,32
	Não	30	20	24	17	0,34
Citogenética	Favorável	1	-	1	-	-
	Intermediário	9	7	4	16	0,77
	Adverso	4	18	1	-	0,62
Infiltração SNC	Sim	4	3	-	-	-
	Não	31	34	23	16	0,06
DHL>1000	Sim	6	48	2	18	0,51
	Não	29	20	23	16	0,27

Anexo 10

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 4533

© 2006 [American Society of Hematology](#)

Experience of a Brazilian Institution with Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia.

Edilson D. Pinheiro, Jr.^{1,*}, Luiz F. Prachia^{*,1}, Elvira R.P. Velloso^{1,*}, Beatriz Beitler^{1,*}, Valeria Bucheri^{1,*}, Juliana Pereira^{1,*}, Pedro E. Dorlhiac-Laccer^{*,1} and Dalton A.F. Chamone^{1,*}

(Intr. by Jose Mauro Kutner) ¹ Hospital das Clinicas, Faculdade de Medicina da USP, Sao Paulo, Brazil.

Abstract

Adult Acute Lymphoblastic (ALL) is an aggressive bone marrow neoplasm, associated with a poor outcome in adult patients. The aim of this study is to compare different treatment protocols analyzing complete response after induction treatment (CR), overall survival (OS) and disease free survival (DFS). Statistical analysis was done by SPSS 10.0. The analysis of prognostic factors, protocols and response treatment was done by Pearson's chi-square. OS and DFS curves were constructed by Kaplan-Meyer method and differences were analyzed by log-rank test.

In our institutional department, 102 patients with ALL diagnosed between 1990 and 2005 were treated with one of the follow protocols: BFM 86 modified (BFM 86M) (48/102), OPAL86 (6/102), OPAL87 (40/102) (Linker et cols; 1986Linker et cols; 1987) and CHOP (8/102). The results were analyzed retrospectively. The median follow up was 49 months. CR for BFM 86M, OPAL86, OPAL87 and CHOP was 76,7%, 100% 63,9% and 42,9%, respectively; with no statistically difference (p=0.08). OS was better with BFM 86M than with other protocols (p=0.001). BFM 86M was associated with 4-years DFS of 42,5% (median: 26,4 m) and OS of 49,5% (median: 35,4m). OPAL86, OPAL87 and CHOP had a median survival of 21, 12, and 5,5m respectively. Four-years OS of the patients treated with protocols other than BFM 86M was 16,8%.

The distribution of the clinical and laboratory data between the BFM 86M and the other protocols (OP) was compared. Age less than 18y (p=0.05) and L1 ALL (FAB) (p=0.01) were more prevalent in OP group. Myeloid expression antigens (p=0.05) and poor prognosis karyotype (e.g. Ph cromossome) (p=0.08) were more prevalent in BFM 86M group.

Age less than 35y (p=0.02), absent of fatigue at diagnosis (p=0.04), CNS not infiltrated (p=0.01) were associated to an early complete remission with OP but not with BFM 86M. Hepatomegaly, at diagnosis, was associated with poor complete remission when patients received BFM 86M protocol (p=0.02). Age less than 18y (p=0.002) and absent of hepatomegaly at diagnosis (p=0.01) were associated with a prolonged survival only in BFM 86M protocol. T-ALL (p=0.04) and infiltration of CNS (p=0.02) were related to worst survival in other protocols (OP) but not in BFM 86M. Bleeding at diagnosis for both BFM 86M and OP were related to short survival (p=0.03; p=0.01).

Anexo 11

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006 108: Abstract 4447

© 2006 [American Society of Hematology](#)

Experience of a Brazilian Institution with Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical, Laboratory and Prognosis in 102 Patients.

Edilson D. Pinheiro-júnior^{*,1}, Elvira R.P. Velloso^{1,*}, Beatriz Beitler^{1,*}, Gracia A. Martinez^{*,1}, Monika Conchon^{1,*}, Pedro E. Dorlhiac-LLaccer^{*,1}, Luiz F. Pracchia^{*,1} and Dalton A.F. Chamone^{1,*}

(Intr. by Jose Mauro Kutner) ¹ Servico de Hematologia, Hospital das Clinica da Faculdade de Medicina da USP, Sao Paulo, Brazil.

Abstract

ALL is an aggressive bone marrow neoplasm, mainly associated with a poor outcome in adult patients. The aim of this study is to describe clinical, laboratory and prognostic factors in 102 patients treated in one institutional department from 1990 to 2005, retrospectively. Adult ALL subtype L3 (FAB) or B-IV (EGIL) was excluded. Statistical analysis was done by SPSS 10.0. The association of features and prognosis was assessed by Pearson's chi-square. OS and DFS curves were constructed by Kaplan-Meier method and the differences were analyzed by the log-rank test. Mean age was 30,6 (12 to 82) years and 55,9% was male. Clinical findings, at diagnosis, were fatigue (55,9%), splenomegaly (56,9%), hepatomegaly (54,6%), lymphadenopathy (52,6%), fever (38,8%), bone pain (28,6%), bleeding (27,5%) and headache (15,3%). Involvement of CNS was detected in 11(10,8%) patients and testicular involvement was observed in one patient. Cutaneous infiltration occurred in one patient immunophenotyping T-IV(group b). Kidney and pulmonary infiltration, documented by biopsy, was found in 2 and 1 patients respectively. At diagnosis; mean blood values were 8,5g/dl, 84.341/mm³ and 76.275/mm³ for hemoglobin, leukocytes and platelets respectively. 98,7% of the patients presented with lymphoblasts in peripheral blood. FAB classification was L1 and L2, 50% each. B and T-ALL was observed in 69,7% and 30,2% respectively. One case was identified as biphenotypic B and T leukemia. Karyotype analysis was performed in 40 cases, Ph chromosome was identified in 20% (8/40) of the cases. Others abnormalities were hyperdiploid karyotype (6/40); t(4;11) in 2 cases; t(1;19) and t(10;11) each one with 1 case. Patients were treated with different protocols: BFM 86 modified (BFM 86M) in 47,1% (48/102) of the patients, OPAL86 and OPAL87 protocols (Linker e cols) in 45,1% (46/102) and CHOP in 7,8% (8/102). Ten patients died in early induction phase and 70,6% (65/92) were in complete remission after induction treatment. Age less than 35 years (p=0.021), CNS not infiltrated (p= 0.022) and immunophenotyping B1 and B3 (p=0.018) were associated with a better induction response in a univariate analysis. The first two parameters were associated with a high probability of complete response (p=0.041 and 0.034, respectively) in a multivariate analysis. In a median follow up of 49 months, we have observed a four-years OS of 30,4% (median 19 months). Univariate analysis of OS showed that age less than 35 and mainly less than 18 years (p=0.01), absent bleeding and hepatomegaly at diagnosis (p=0.0022; p=0.029), early time to complete remission (p=0.0001) and treatment protocol BFM 86M (p=0.0034) were associated with better survival. In a multivariate analysis age >35y, presence of hepatomegaly or bleeding at diagnosis were associated with poor OS, and were used to created a prognosis score. Patients with none to one adverse factor have a significantly

better survival than patients with more than one ($p=0.0001$). We have observed in our population a DFS of 27% in 4 years with a median DFS of 18,9 months. Only fever, at diagnosis, was an adverse factor related to DFS in univariate analysis ($p=0.0057$).

REFERÊNCIAS

8. Referências Bibliográficas

1. Miller KB, Daoust PR. Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. In: Hoffman R, Benz JEJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P. *Hematology—basic principles and practice*. 14th ed. Philadelphia :Elsevier; 2005. p.1071-97
2. Piller GJ. Lekaemia – a brief historical review from ancient times to 1950. *British journal of haematology*. 2001;112: 282- 92
3. Schorin MA, Blattner S, Gelber. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of DanaFarber Cancer Institute/children's hospital acute lymphoblastic leukemia consortium protocol 85-01. *J Clin. Oncol*. 1994; 12:740-47
4. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G. et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: A report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood*. 1992; 80:2471-78
5. Pui CH. Childhood leukemias. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 332:1618-30.
6. Gokbuget N, Hoelzer D. treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2006 :133 -41.

7. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, Buchanan GR. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: Association with nearly normal hematologic indexes. *J. Pediatr.* 1990; 117: 233-37.
8. Berg LS, Steuber CP, Poplack DG. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: Hoffman R, Benz JEJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology-basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia :Elsevier; 2005, p.1155-62
9. Bain BJ. *Leukaemia Diagnosis*. London: Blackwell Science; 1999. Cap.1, p. 1-52: Acute Leukaemia - Cytology, Cytochemistry and the FAB Classification.
10. Lai R, Ginsberg CFH, Ramos CB. Pathologic diagnosis of acute lymphocytic leukemia. *Hematology/oncology clinics of north America*. 2000; 14(6): 1209 - 35.
11. Gökbüget N, Hoelzer D. Recent Approaches In Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Rev. Clin. Exper. Hematol.* 2002; 6(2): 114 – 41.
12. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orao A, Van't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia*. 1995; 9: 1783 – 86.

13. Foá R, Vitale A, Chiaretti S, Guarini A. A broad and integrated diagnostic work-up for modern management of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005; 10(1): 55-62
14. Hoelzer D, Gökbuget N. New Approaches to Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Where Do We Go? *Seminars in Oncology*. 2000; 27(5):540 – 559
15. Wetzler M. Cytogenetics in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematology / oncology clinics of North America*. 2000; 14(3):1237 - 49.
16. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of Medicine*. 2004; 350(15); 1535-48.
17. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2005; 26: 6306 - 15
18. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, Huguet FR, Reiffers J, Sebban C, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. *Hematology / oncology Clinics of North America*. 2000;14:1353 - 66.
19. Bruggemann M, Raff T, Luschen S, Flohr T, Gokbuget N, Nakao M et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107(3): 1116 - 23.

20. Pinkel, D. Curing children of leukemia. *Cancer*. 1987; 60: 1683 – 91.
21. Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of Medicine*. 1998; 339: 605 -15.
22. Hoelzer D. Acute lymphoblastic leukemia: Progress in children, less in adults. *The New England journal of Medicine*. 1993; 329: 1343 - 44
23. Kantarjian HM. Adult Acute lymphoblastic Leukemia: critical review of current Knowledge. *American J Med*. 1994; 97: 176 - 184.
24. Preti A, Kantarjian HM. Management of adult acute lymphoblastic leukemia: Present issues and key challenges. *Journal Clinical Oncology*. 1994; 12: 1312 – 22.
25. Robak T, Kaplon S, Kús W, Wierzbowska A, Skotnicki AB, Jakubas BP, et al. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: The polish adult leukemia group (PALG) experience. *Ann Hematol* .2004; 83: 225-31
26. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, Morgades M, Oriol A, Tormo M et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *European Journal of Hematology* .2006; 78:102-110.
27. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult ALL – current status and new options. *Hematology* 2005; 00: 0-00

28. Clark M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL collaborative group overview of 43 randomized trials. *Journal of clinical oncology*. 2003; 21: 1798-1809
29. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of Medicine*. 2006; 354:166-78
30. Kantarjian, HM. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Introduction and questions related to current programs. . *Hematology / oncology Clinics of North America*. 2000;14: 1205 - 08.
31. Hoelzer D, Gokbuget N. Acute lymphocytic leukemia in adults. In: Hoffman R, Benz JEJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mcglave P. *Hematology – basic principles and practice*. 4th Philadelphia :Elsevier; 2005. p.1175 -90.
32. Reiter A, Scchrapppe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusion of the multicenter trial ALL- BFM 86. *Blood* .1994; 84: 3122 - 33
33. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Ries CA, Link MP, Forman SJ, et al. improved results of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* .1987; 69:1242 - 48

34. Larson RA. Recent clinical trials in acute lymphocytic leukemia by cancer and leukemia group B. *Hematology / Oncology clinics of north America* 2000; 14:1367 - 77
35. Burger B, Zimmermann M, Mann G, Kuhl J, Loning L, Riehm H, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *Journal of clinical oncology*. 2003; 21:184 - 188
36. Cortes J. central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematology / Oncology clinics of north America* 2000;15:145 -162.
37. Lister TA, Whitehouse LMA, Berad MEJ, Brearley RL, Wrigley PFM, Oliver RTD, et al. Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia in adults. *British medical Journal* .1978: 199 – 203
38. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia :Analysis of the LALA-94 trial. *Journal of Clinical oncology*. 2004; 22(20): 4075 - 86.
39. Linker C, Damon L, Ries C , Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 2464 - 71.

40. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E 2993. *Blood* 2005; 106: 3760 - 67.
41. Estlin EJ, Rongue M, Burke GA, Yule SM. The clinical and cellular pharmacology of vincristina, corticosteroids, L- asparaginase, anthracyclines and cyclophosphamide in relation to childhood acute lymphoblastic leukemia. *British journal of Haematology* 2000; 110: 780-90
42. Nachman, J. Clinical Characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *British journal of haematology* .2005; 130:166-73
43. Annini L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL): long term follow up of the GIMENA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002; 99: 863 - 71.
44. Durrant, IJ, Richards S, Goldstone AH. The medical research council trials in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematology / Oncology clinics of north America*. 2000; 14:1327 - 52
45. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Bohme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study

group for Adult ALL(GMALL). *Hematology / Oncology clinics of north America*. 2000; 14:1307 – 25

46. Gokbuget N, Baur KH, Beck J, Diedrich H, Lamprecht M, Leimer L, et al. Dexametasone dose and schedule significantly influences remission rate and toxicity of induction therapy in adult ALL: results of the GMALL PILOT TRIAL 06/99. *Blood*. 2005; 106: Abstract 1832.

47. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2006: 133 - 41.

48. Thorsten Raff, Gokbuget N, Luschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* .2007; 109: 910-15.

49. Whitlock JA, Gaynon PS. Acute lymphocytic leukemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. *Wintrobe´s Clinical Hematology*. 11th ed. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1999. p. 2241-61

50. Estimativa 2008 da incidência do câncer no Brasil. *Instituto Nacional do câncer*, Rio de Janeiro. Disponível em <http://www.inca.gov.br>

51. Baum E. Occult abdominal involvement with apparently isolated testicular relapse in children with acute lymphocytic leukemia. *American Journal Pediatric Hematol Oncol* 1984; 6:3343 - 46
52. Nachman J, Palmer NF, Sather HN, Bleyer WA, Coccia PF, Lukens JN, et al. Open-wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome - a report from children's cancer study group. *Blood* .1990; 75:1051 - 55
53. Wetzler M, Sanford BL, Kutzberg J, De Oliveira D, Frankel SR, Powell BL et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and leukemia Group B Study 9511. *Blood*. 2007; 109: 4164 – 67.
54. Douer D, Yampolsky H, Cohen LJ, Watkins K, Levine AM, Periclou AP et al. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007; 109: 2744 - 50.
55. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB Study 9111. *Blood* 1998; 92: 1556 - 64

56. Hofmann WK, Seipelt G, Langenhan S, Reutzel R, Schott D, Schoeffski O, et al. Prospective randomized trial to evaluate two delayed granulocyte colony stimulating factor administration schedules after high-dose cytarabine therapy in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* .2002; 81: 570-74.
57. Beesley AH, Palmer ML, Ford J, Weller RE, Cummings AJ, Freitas JR, et al . In vitro cytotoxicity of nelarabine, clofarabina and flavopiridol in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of haematology*. 2007; 137: 109 -16.
58. Jeha S, Gandhi V, Chan KW, McDonald L, Ramirez I, Madden R et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advance leukemia. *Blood* .2004; 103: 784 - 89.
59. Karp JE, Ricklis RM, Balakrishnan K, Briel J, Greer J, Gore SD, et al. A phase I clinical-laboratory study of clofarabina followed by cyclophosphamide for adults with refractory acute leukemias. *blood* prepublsh on line on 11TH june 2007. DOI 101182/BLOOD-2007-03-081364.
60. DeAngelo DJ, YU D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007; 109: 5136 - 42.

61. Zhang M, Zhang Z, Goldman CK, Janik J e Waldmann TA. Combination therapy for adult T cell leukemia-xenografted mice: flavopiridol and anti CD25 monoclonal antibody. *Blood*. 2005; 105: 1231-36.
62. Gandhi V, Kilpatrick JM, Plunkett W, Ayres M, Harman L, Du M, et al. A proof-of-principle pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical study with purine nucleoside phosphorilase inhibitor immucillin H (BCX 1777, Forodesine). *Blood*. 2005; 106: 4253 - 60.
63. Hoelzer D, Gokbuget N, Beck J, Burmeister T, Giagounidis A, Glasmacher A, et al. Subtype adjusted therapy improves outcome of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004;104: Abstract 2732.
64. Gokbuget N, Hoelzer D. Novel antibody-based therapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2006; 19: 701 - 13.
65. Thomas D, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemo-immunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for adult Burkitt's and Burbitt's type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 106: Abstract 149.
66. Szatrowski TP, Dodge RK, Reynolds C. Lineage specific treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission with anti-B4-blocked ricin or high dose cytarabine. *Cancer*. 2003; 97: 1471 - 80.

67. Golay J, Cortiana C, Manganini M, Cazzaniga G, Salvi A, Spinelli O, et al. The sensitivity of acute lymphoblastic leukemia cells carrying the t (12;21) translocation to campath-1-H-mediated cell lyses. *Haematologica* 2006; 91: 322 - 30.
68. Stock W, Yu D, Sanford B, Lozanski G, Cataland S, Vij R, et al. Incorporation of alemtuzumab into front-line therapy of adult acute lymphoblastic leukemia is feasible : a phase I/II study from CALGB (CALGB 10102). *Blood*. 2005; 106: abstract 145
69. Thomas DA, Faderl S, Cotes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103: 4396 - 4406.
70. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of Imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group. *Journal of clinical oncology*. 2006; 24: 460 - 66
71. Delannov A, Delabesse E, Lhéritier V, Castaigne S, Rigal-Huguet F, Raffoux E, et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006; 20: 1526 - 32

72. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolong survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy : results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologie dell'adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109: 3676 - 78

73. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA , et al. Desatinib induces rapid hematologic and cytogenetics response in adult patients with Philadelphia chromosome-acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib : Interim results of phase II study. *Blood*. 2007 prepublished may 11. DOI 10.1182/BLOOD-2007-02-0723528.

74. Weisber E, Catley L, Wright RD, Moreno D, Banerji L, Ray A, et al Beneficial effects of combining imatinib and nilotinib in preclinical models BCR/ABL leukemias. *Blood* 2007; 109: 2112 - 20.

75. Goemans BF, Zwann CM, Harlow A, Loonen H, Gibson BES, Hien KH, et al. In vitro profiling of the sensitivity of pediatric leukemia cells to tiffarnib : Identification of T cell ALL and FAB M5 AML as the most sensitive subsets. *Blood* .2005; 106: 3592 - 97.

76. Stam RW, Den Boer ML, Schneider P, Nollau R, Horstmann M, Beverloo HB, et al. Target FLT3 in primary MLL-gene rearrangement infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* .2005; 106 : 2484 - 90.

77. Avellino R, Romano S, Parasole R, Bisogni R, Lamberti A, Poggi V, et al. Rapamycin stimulates apoptosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005; 106: 1400 - 06.
78. Chan SM, Weng AP, Tibshirani R, Aster JC, Utz PJ. Notch signals positively regulate activity of the m-TOR pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007; 110: 278 - 286
79. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Pérez-Hurtado JM, et al. Comparacion of intensive chemotherapy, alogenic, or autologous Stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very High risk acute lymphoblastic leukemia : PETHEMA ALL-93 TRIAL. *Journal of clinical oncology* . 2007; 25 :16-24
80. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 TRIAL. *Haematologica*. 2005; 90(10): 1346 - 56.
81. Hunalt M, Harousseau JL, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn JY, Witz F, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT : a GOELAMS trial. *Blood*. 2004; 104 : 3028 - 37.

82. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia : Analysis of the LALA-94 Trial. *Journal of clinical oncology*. 2007; 22(20) : 4075 - 86.
83. Vey N, Thomas X, Picard C, Kovascovicz T, Charin C, Cayuela JM, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/*E2A-PBX* and t(4;11)/*MLL-AF4* positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia*. 2006; 20: 2155 - 61.
84. Mohty M, Labopin M, Boiron JM, Theorin N, Fauser A, Rambaldi A, et al. Reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic stem cell transplantation (allo-STC) for patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL): A survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2005; 106: Abstract 659.
85. Dhédin N, Dombret H, Thomas X, Lhéritier V, Boiron JM, Rigal-Huguet F, et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission : analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials. *Leukemia*. 2006; 20: 336 - 44.
86. Goldstone AH, Lasarus HJ, Richards SM, Litzow MR, Chopra R, Burnett A, et al. The outcome of 1st CR transplants in adult ALL from the UKALL XII / ECOG 2993 study. *Blood* 2004; 104: Abstract 615.

87. Brandalise S, Odone V, Pereira W, Andrea M, Zanichelli M, Aranega V, et al. Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and -85. *Leukemia*. 1993; 7(suppl 2s): 42-5.
88. Silva Alves CHB, Kuperman H, Dichtchekian V, Damiani D, Manna TD, Cristófani LM, et al. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina S. Paulo*. 2004; 59(2):67-70.
89. Cornacchioni ALB, Cristófani LM, Almeida MTA, Júnior PTF, Filho VO. Recidivas extramedulares em leucemia linfocítica aguda: impacto da quimioterapia e definição de um grupo particularmente favorável. *Pediatrics (São Paulo)*. 2004; 26(1): 27-33.
90. Brandalise SR. Dexametasine during induction, re-induction and maintenance pulses in low risk ALL patients (Brazilian Cooperative ALL-93 protocol – GBTLI ALL-93). *Journal of Clinical oncology*. 2005; 23(N.16S, part I of II – june 1 supplement): Abstract 8543.
91. Brandalise SR. Comparasion of intermittent versus continuos methotrexate plus 6-mp in maintenance regimen for standard risk acute lymphoblastic leukemia in children (GBTLI ALL-99). *Journal of clinical oncology*. 2007; 25(N.18S – june 20 supplement): Abstract 9512.

92. Cabral E, Gomes Filho JMM, Gansl R, Silveira PAA, Menosi SF, Zanichelli MP et al. Leucemia aguda linfoblástica. Estudo preliminar de dois regimes terapêuticos; um dos quais sem radioterapia profilática do comprometimento do sistema nervoso central. *Revista Hosp. Clin. Fac Med. S. Paulo.* 1979; 34(5): 222 - 26.
- 93 . Velloso EDRP, Giglio A, Batista N, Aguiar RCT, Soussain C, Cliquet MG, Beitler B, et al. Resultados da quimioterapia de indução na LLA de adulto com protocolos CHOP e OPAL. In: *XIV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia.* 1993, Curitiba - PR. Anais do XIV Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 1993.
94. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2000; 18(3): 547 - 61
95. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman, P, et al. A five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia : Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood* .1995; 85(8): 2025 - 37
96. Hussein KK, Dahlberg S, Head D, Waddell CC, Dabich L, Weick JK, et al. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in adults with intensive induction, consolidation And Maintenance Chemotherapy. *Blood.* 1989; 73(1): 57-63

97. Gaynor J, Chapman D, Little C, McKenzie S, Miller W, Andreeff, et al. A Cause-Specific Hazard Rate Analysis of Prognostic Factors among 199 Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: The Memorial Hospital Experience since 1969. *Journal of clinical Oncology*.1988; 6(6): 1014 - 30
98. Chessells JM, Hall E, Prentice HG. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and Xa compared: A report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia*. 1998; 12:463 - 73.
99. Schrappe M, Reiter A, Ludwig DW, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* .2000; 95 (11):3310 - 22
100. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, Litzow MR, Burnett AK, Wiernik PH, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC. UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2006; 108(2):465 - 72
101. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *Journal of clinical Oncology*. 2007; 25(7):813 - 19.

102. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, et al. Should Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia Be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *Journal of clinical oncology*. 2003; 21(5):774 - 80.
103. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with Intensive Cyclical Chemotherapy: A follow –up report. *Blood*. 1991; 78(11):2814 - 22.
104. Czucsman MS, Dodge RK, Stewart CC, Frankel SR, Davey FR, Powell BL, et al. Value of immunophenotype in intensively Treated adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8364. *Blood* .1999; 93(11):3931 - 39.
105. Vitalle A, Guarini A, Ariola C, Manzini M, Mecucci C, Cuneo A, et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood*. 2006; 107(2):473 - 79.
106. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006; 108(5): 1469 - 77

107. Labarthe A, Rousselot, P, Rigal FH, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007; 109(4): 1408 -13.
108. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer P, Giagounidis A, Stelljes M, Duhrsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* .2007; 109: 2068 -76
109. Giles FJ, Cortes J, Jones D, Bergstrom D, Kantarjian H, Freedman SJ et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphoblastic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* .2007;109(2):500 - 02